

# **HYDROXYMETHYL SUBSTITUTED DIHYDROISOXAZOLE DERIVATIVES USEFUL AS ANTIBIOTIC AGENTS**

Publication number: JP2006519247 (T)

Publication date: 2006-08-24

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:

- international: **C07D413/14; A61K31/4439; A61K31/444; A61K31/4545; A61K31/497; A61K31/506; A61K31/675; A61K31/706; A61K45/00; A61P31/00; A61P31/04; A61P43/00; C07F9/6559; C07H15/26; C07D413/00; A61K31/4427; A61K31/4523; A61K31/4965; A61K31/506; A61K31/675; A61K31/7042; A61K45/00; A61P31/00; A61P43/00; C07F9/00; C07H15/00**


- European: C07D413/14


Application number: JP20060505893T 20040224


Priority number(s): GB20030004723 20030301; GB20030018607 20030808; WO2004GB00730 20040224


Also published as:

 **WO2004078753 (A1)**

 **UY28211 (A1)**

 **US2006270637 (A1)**

 **US7192974 (B2)**

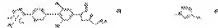
 **NO20054523 (A)**

more >>

Abstract not available for JP 2006519247 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 2004078753 (A1)**

Compounds of the formula (I), or a pharmaceutically-acceptable salt, or an in-vivo-hydrolysable ester thereof, (I) R<sup>1</sup>a is NH(C=W)R<sup>5</sup> or (a); W is O or S; R<sup>2</sup> and R<sup>3</sup> are for example H or F; R<sup>1</sup> is for example hydrogen, or halogen; R<sup>5</sup> is selected from hydrogen, (2-6C)alkyl (optionally substituted); R<sup>6</sup> and R<sup>7</sup> are independently selected from hydrogen, and (1-4C)alkyl (optionally substituted); wherein R<sup>4</sup> is either a hydroxymethyl substituent on C-4' of the isoxazoline ring; or R<sup>4</sup> is a hydroxymethyl substituent on C-5' of the isoxazoline ring and the stereochemistry at C-5' of the isoxazoline ring and at C-5 of the oxazolidinone ring is selected, such that the compound of formula (I) is a single diastereomer, are useful as antibacterial agents; and processes for their manufacture and pharmaceutical compositions containing them are described.



\*\*\*\*\*  
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2006-519247

(P2006-519247A)

(43) 公表日 平成18年8月24日(2006.8.24)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C O 7 D 413/14 (2006.01)</b>	<b>C O 7 D 413/14 C S P</b>	<b>4 C O 5 7</b>
<b>C O 7 H 15/26 (2006.01)</b>	<b>C O 7 H 15/26</b>	<b>4 C O 6 3</b>
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 45/00</b>	<b>4 C O 8 4</b>
<b>A 6 1 K 31/4439 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/4439</b>	<b>4 C O 8 6</b>
<b>A 6 1 K 31/444 (2006.01)</b>	<b>A 6 1 K 31/444</b>	<b>4 H O 5 0</b>
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求		(全 93 頁) 最終頁に続く

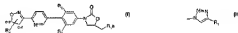
(21) 出願番号	特願2006-505893 (P2006-505893)	(71) 出願人	300022641
(86) (22) 出願日	平成16年2月24日 (2004. 2. 24)		アストラゼネカ アクチボラグ
(85) 翻訳文提出日	平成17年11月1日 (2005. 11. 1)		スウェーデン国 1 5 1 8 5 セーデル
(86) 国際出願番号	PCT/GB2004/000730		テルイエ (無番地)
(87) 国際公開番号	Y02004/078753	(74) 代理人	100089705
(87) 国際公開日	平成16年9月16日 (2004. 9. 16)		弁理士 社本 一夫
(31) 優先権主張番号	0304723.0	(74) 代理人	100076691
(32) 優先日	平成15年3月1日 (2003. 3. 1)		弁理士 堀井 忠武
(33) 優先権主張国	英国 (GB)	(74) 代理人	100075270
(31) 優先権主張番号	0318607.9		弁理士 小林 泰
(32) 優先日	平成15年8月8日 (2003. 8. 8)	(74) 代理人	100080137
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		弁理士 千葉 昭男
		(74) 代理人	100086013
			弁理士 富田 博行

最終頁に続く	
--------	--

(54) 【発明の名称】 抗生物質として有用なヒドロキシメチル置換ジヒドロイソオキサゾール誘導体

(57) 【要約】

抗菌剤として有用な式 (I) の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、それらを製造するための方法及びそれらを含む医薬組成物が述べられている。ここで、 $R_1$  aはNH (C=W)  $R_6$ 。または(a) ; WはOまたはS ;  $R_2$  及び $R_3$  は、例えばHまたはF ;  $R_4$  は例えば、水素またはハロゲン ;  $R_5$  は水素、(2-6C) アルキル (置換されていてもよい) から選択され ;  $R_6$  及び $R_7$  は水素及び(1-4C) アルキル (置換されていてもよい) から独立に選択され ;  $R_8$  はイソオキサゾリン環のC-4' 上のヒドロキシメチル置換基 ; または $R_8$  はイソオキサゾリン環のC-5' 上のヒドロキシメチル置換基であり、そして、イソオキサゾリン環のC-5' とオキサゾリジノン環のC-5の立体化学は式 (I) の化合物が単一のジアステレオマーであるように選択される。

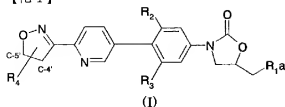


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

(式中、R、a は -NH (C=W) R<sub>5</sub> または

【化 2】



であり；

W は O または S であり；

R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に、H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OMe、SMe、Me 及び Et から選択され；

20

R<sub>1</sub> は、水素、ハロゲン、シアノ、(1-4 C) アルキル、シアノ (1-4 C) アルキル、ハロ (1-4 C) アルキル、ジハロ (1-4 C) アルキル、トリハロ (1-4 C) アルキル、アミノ、(1-4 C) アルキルアミノ、ジ- (1-4 C) アルキルアミノ、(1-4 C) アルキルチオ、(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ (1-4 C) アルキル、(2-4 C) アルケニルオキシ、(2-4 C) アルケニル、(2-4 C) アルキニル、(3-6 C) シクロアルキル、(3-6 C) シクロアルケニル及び (1-4 C) アルコキシカルボニルから選択され、そして、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル部分を含む R<sub>1</sub> 置換基の各存在においては、それらの各部分は、可能な炭素原子上において、F、Cl、Br、OH 及び CN から独立に

30

選択される一つ、二つ、三つまたはそれより多い置換基で置換されていてもよく；R<sub>5</sub> は水素、(2-6 C) アルキル (メチル、クロロ、プロモ、フルオロ、メトキシ、メチルチオ、アジド及びシアノから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい)、メチル (メチル、クロロ、プロモ、フルオロ、メトキシ、メチルチオ、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、エチニル、(1-4 C) アルコキシカルボニル、アジド及びシアノから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい)、5-ハロ-2-チエニル、-N (R<sub>6</sub>) (R<sub>7</sub>)、-OR<sub>6</sub>、-SR<sub>6</sub>、(2-4 C) アルケニル、- (1-8 C) アルキルアリール、バーハロ (1-8 C) アルキル、- (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> (3-6 C) シクロアルキル及び - (CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> (3-6 C) シクロアルケニルから

選択され、ここで p は 0、1 または 2 であり；R<sub>6</sub> 及び R<sub>7</sub> は水素及び (1-4 C) アルキル (一つ、二つ、三つまたはそれより多いハロゲン原子で置換されていてもよい) から独立に選択され；

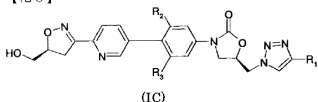
40

ここで、R<sub>4</sub> はイソオキサゾリン環の C-4' 上のヒドロキシメチル置換基であるか、またはイソオキサゾリン環の C-5' 上のヒドロキシメチル置換基であり；そして、イソオキサゾリン環の C-5' とオキサゾリジノン環の C-5 の立体化学は式 (I) の化合物が単一のジアステレオマーであるように選択される)、または、式 (I) の化合物の医薬的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

【請求項 2】

式 (I C) の化合物である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ；

【化3】



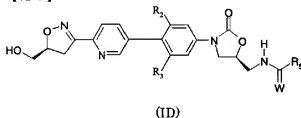
(式中、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され；  
 $R_1$  は水素、ハロゲン、シアノ、(1-4 C) アルキル、ハロ (1-4 C) アルキル、ジ  
 ハロ (1-4 C) アルキル及び (2-4 C) アルキニルから選択される)。

10

【請求項3】

式 (ID) の化合物である請求項1に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に受  
 容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ；

【化4】



20

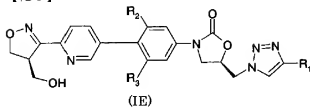
(式中、WはOであり；

$R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され；  
 $R_5$  はメチル、エチル、ジクロロメチル及びシクロプロピルから選択される)。

【請求項4】

式 (IE) の化合物である請求項1に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に受  
 容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ；

【化5】



30

(式中、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され；

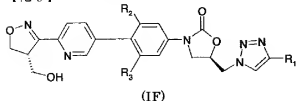
$R_1$  は水素、ハロゲン、シアノ、(1-4 C) アルキル、ハロ (1-4 C) アルキル、ジ  
 ハロ (1-4 C) アルキル及び (2-4 C) アルキニルから選択される)。

【請求項5】

式 (IF) の化合物である請求項1に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に受  
 容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ；

40

【化6】



(式中、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され；

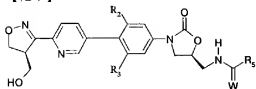
50

R<sub>1</sub> は水素、(1-4 C) アルキル、ハロ (1-4 C) アルキル、水素、ハロゲン、(1-4 C) アルキル、ハロ (1-4 C) アルキル、ジハロ (1-4 C) アルキル及び (2-4 C) アルキニルから選択される)。

【請求項 6】

式 (I G) の化合物である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ：

【化 7】



10

(IG)

(式中、WはOであり；

R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され；

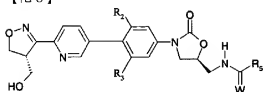
R<sub>3</sub> はメチル、エチル、ジクロロメチル及びシクロプロピルから選択される)。

【請求項 7】

式 (I H) の化合物である請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ：

20

【化 8】



(IH)

(式中、WはOであり；

R<sub>2</sub> 及び R<sub>3</sub> は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され；

R<sub>3</sub> はメチル、エチル、ジクロロメチル及びシクロプロピルから選択される)。

30

【請求項 8】

(5 R) - 3 - (3-フルオロ-4- {6 - [(5 S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル] ピリジン-3-イル} フェニル) - 5 - (1 H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物またはプロドラッグ。

【請求項 9】

請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の化合物の生体内で加水分解可能なエステル。

【請求項 10】

請求項 9 に記載の式 (I) の化合物の生体内で加水分解可能なエステル、またはその医薬的に受容可能な塩。

40

【請求項 11】

エステルがアミノ酸から形成される、請求項 1 乃至 8 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物の生体内で加水分解可能なエステル、またはその医薬的に受容可能な塩。

【請求項 12】

アミノ酸がロイシン、イソロイシン、N-メチルイソロイシン、N-tert-ブチルイソロイシン、リシン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン、サルコシン、バリン、フェニルアラニン及びプロリンから選択される、請求項 11 に記載の生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩。

【請求項 13】

50

温血動物において抗菌効果を生じさせるための方法であって、請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグまたは生体内で加水分解可能なエステル、の有効量を前記動物に投与することを含む前記方法。

【請求項 14】

薬剤として使用するための、請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグまたは生体内で加水分解可能なエステル。

【請求項 15】

温血動物に抗菌効果を生じさせる際に使用するための薬剤の製造における、請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグまたは生体内で加水分解可能なエステル、の使用。

【請求項 16】

請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグ若しくは生体内で加水分解可能なエステル、及び医薬的に受容可能な希釈剤または担体、を含む医薬組成物。

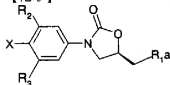
【請求項 17】

請求項 1 乃至 12 のいずれか 1 項に記載の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグまたは生体内で加水分解可能なエステル、を製造するための方法であって、過程 (a) 乃至 (i) のいずれか一つを含む前記方法：

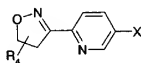
(a) 本発明の別の化合物の置換基を修飾すること、または本発明の別の化合物に置換基を導入すること；

(b) ピリジルーフェニル結合がフェニルーX結合及びピリジルーX結合に取って代わる、式 (I I) (ここで、Xはパラジウム [0] カップリングにおいて有用な脱離基である) の化合物の一当量と脱離基 X を有する式 (I I a) の化合物の一当量との反応；

【化 9】



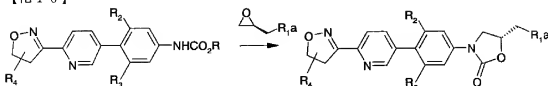
(II)



(IIa)

(c) オキサゾリジノン環を形成するためのピリジルーフェニルカーバメート誘導体 (I I I) と適切に置換されたオキシランとの反応：

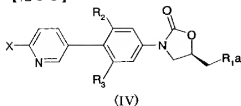
【化 10】



(III)

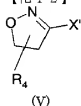
(d) 式 (I V) の化合物 (ここで、Xは置換可能な基である) と；

【化 1 1】



式 (V) の化合物 (ここで、X' は置換可能な基である) :

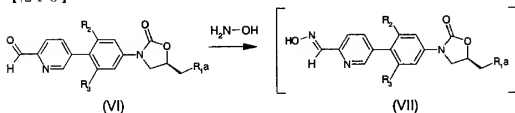
【化 1 2】



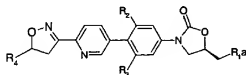
との反応 (ここで置換基 X 及び X' は、パラジウム (0) 等の遷移金属によって触媒されるカップリング反応の相補的な基質として適切になるように、当該技術分野で知られた相補的置換基の対となるように選択される) ;

(e) 未開発のヘテロアリアル部位にイソオキサゾリン環を形成するための、3-ピリジルフェニルビアリアルデヒド誘導体 (VI) の反応 :

【化 1 3】



1. NBS/塩基

2.  $\text{CH}_2=\text{CH-R}_4$ 

(f)  $\text{R}_1\text{a}$  が N-連結 1, 2, 3-トリアゾールの場合、イソオキサゾール-ピリジン-フェニル環系がすでに形成されている、適切に官能基化された中間体からの当該トリアゾール環の形成 ;

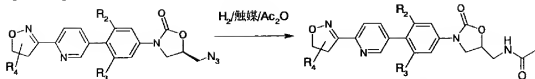
(g) 1, 2, 3-トリアゾールである  $\text{R}_1\text{a}$  について、アジドとアセチレン類との付加環化 ;

(h) 4-置換 1, 2, 3-トリアゾールである  $\text{R}_1\text{a}$  について、式 (I) の化合物はアミノメチルオキサゾリジノンと 1, 1-ジハロケトンスルホニルヒドラゾンとを反応させることによって製造することができる ;

(i) 4-ハロゲン化 1, 2, 3-トリアゾールである  $\text{R}_1\text{a}$  について、アジドメチルオキサゾリジノンとハロビニルスルホニルクロリドとを反応させることによる式 (I) の化合物 ;

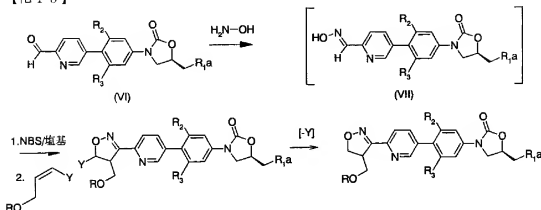
(j)  $\text{NHCOCH}_3$  である  $\text{R}_1\text{a}$  について、式 (I) の化合物は以下の式によって製造することができる ;

## 【化14】



(k) C' 4 上にある  $R_4$  について、以下に示したように、適切に二置換されたオレフィンを使用することができる（ここで、Y は付加環化反応における位置選択性配向基であり、その後、最終段階では除去される）；

## 【化15】



(1) プロキラル中心でのエステルラセミ混合物のエナンチオ選択的エステラーゼ加水分解を経る、C 4' または C 5' での好ましい単一のヒドロキシルアルキル  $R_4$  エピマーへの他の経路；

そして、必要であれば、以下を行う：

- i) 任意の保護基の除去；
- ii) プロドラッグ（例えば、生体内で加水分解可能なエステル）の形成；及び／または
- iii) 医薬的に受容可能な塩の形成。

## 【請求項18】

グラム陽性菌に対して活性な抗菌剤と共製剤化された、請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグまたは生体内で加水分解可能なエステル、を含む医薬組成物。

## 【請求項19】

グラム陰性菌に対して活性な抗菌剤と共製剤化された、請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグまたは生体内で加水分解可能なエステル、を含む医薬組成物。

## 【請求項20】

グラム陽性菌に対して活性な抗菌剤とともに共投与するための、請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグまたは生体内で加水分解可能なエステル、を含む医薬組成物。

## 【請求項21】

グラム陰性菌に対して活性な抗菌剤とともに共投与するための、請求項1乃至12のいずれか1項に記載の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物、プロドラッグまたは生体内で加水分解可能なエステル、を含む医薬組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は抗生物質化合物、特に、置換されたオキサゾリジノン環及びイソオキサゾリン



環を含む抗生物質化合物に関する。本発明は、さらに、それらの製造のための方法、それらの製造に有用な中間体、それらの治療薬としての使用、及びそれらを含む医薬組成物に関する。

#### 【0002】

抗生物質抵抗性の進展は、現在利用可能な抗菌薬が効果を示さない菌株をもたらすことになるであろう、という重大な懸念を、国際的な微生物に関する団体 (international microbiological community) は提示し続けている。一般に細菌性病原体は、グラム陽性病原体またはグラム陰性病原体のいずれかとして分類できる。グラム陽性病原体およびグラム陰性病原体の両方に対し有効な活性をもつ抗生物質系化合物は、一般に広い抗菌活性スペクトルをもつとみなされる。本発明の化合物は、グラム陽性病原体とある種のグラム陰性病原体との両方に対して有効であるとみなされる。

#### 【0003】

グラム陽性病原体、例えばブドウ球菌属 (Staphylococci)、腸球菌属 (Enterococci)、連鎖球菌属 (Streptococci) 及びマイコバクテリアは、いったん樹立すると処置が困難でありかつ院内環境から撲滅するのが困難な耐性菌株の発現のため、特に重要である。そのような菌株の例は、メチシリン耐性ブドウ球菌 (MRSA)、メチシリン耐性コアグラウゼ陰性ブドウ球菌 (MRCNS)、ペニシリン耐性肺炎連鎖球菌 (Staphylococcus pneumoniae) 及び多剤耐性エンテロкокカス・フェシウム (Enterococcus faecium) である。

#### 【0004】

このような耐性グラム陽性病原体の治療に対して臨床的に有効な主な抗生物質は、バンコマイシンである。バンコマイシンは糖ペプチドであり、そして腎毒性を含む種々の毒性を伴っている。さらに、極めて重大なことに、バンコマイシンおよび他の糖ペプチドに対する抗菌薬耐性も出現しつつある。この耐性は定常的速度で増加しており、グラム陽性病原体の治療においてこれらの薬剤は次第に有効性が低下している。また、インフルエンザ菌 (H. influenzae) 及びカタラリス菌 (M. catarrhalis) を含むある種のグラム陰性菌株に起因する上気道感染症の治療に使用される  $\beta$ -ラクタム類、キノロン類及びマクロライド類等の薬剤に対する耐性の出現が増加している。

#### 【0005】

オキサゾリジノン環を有するいくつかの抗菌性化合物が当技術分野で報告されている (たとえば Walter A. Gregory et al, J. Med. Chem., 1990, 33, 2569-2578 及び 1989, 32 (8), 1673-81; Chung-Ho Park et al, J. Med. Chem., 1992, 35, 1156-1165)。例えば、下記により、既知の抗菌薬に対する細菌耐性が発現する: (i) これまでの活性ファーマコフォア (active pharmacophore) の有効性を低下させるかまたは余分なものとする、細菌内での活性結合部位の出現、及び/または (ii) 特定のファーマコフォアを化学的に不活性化化する手段の出現、及び/または (iii) 排出経路の出現。そのため、好ましい薬理学的プロファイルをもつ新規な抗菌剤、特に新規でより強力なファーマコフォアを有する化合物を見つけることに対する継続的な必要性が存在している。

#### 【0006】

さらに、オキサゾリジノン環を有するいくつかの抗菌性化合物 (例えば、オキサゾリジノン環の C-5 位にアミドメチル側鎖またはヒドロキシメチル側鎖を持つ化合物) は、モノアミン酸化酵素 (MAO) に対する活性を有している。このことは、患者に投与された場合に血圧上昇等の好ましくない性質をもたらす可能性があり、また、薬剤-薬剤相互作用をもたらす可能性がある。そのため、MAO に対する好ましいプロファイルを備えたオキサゾリジノン系の新規な抗菌薬を見つけることに対する継続的な必要性が存在している。

【0007】

本発明者らは、置換オキサゾリジノン環及び置換イソキサゾリン環を有する二重のファーマコフォア (biphar m a c o p h o r i c) の可能性のある一群の抗生物質化合物を見出した。それらの化合物は、MRSA及びMRCNSを含むグラム陽性病原体、特にバンコマイシン及び/またはリネゾリドに対して耐性を示す多様な菌株、及びアミノグリコシド類と臨床的に使用されているβ-ラクタム類の双方に耐性な腸球菌 (E. faecium) 菌株、に対して有効な活性を有しており、また、インフルエンザ菌及びカタラリス菌、マイコプラズマ spp. (mycoplasma spp.) 及びクラミジア菌株等の選好性のグラム陰性菌に対しても有効な活性を有している。本発明の化合物はまた、イソキサゾリン環上の置換基の立体化学に由来すると考えられる、好ましい、低下されたMAO効力を示す。

【0008】

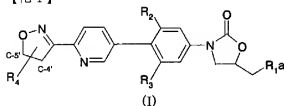
発明者らは、'二重のファーマコフォア (biphar m a c o p h o r i c)' という語を、置換オキサゾリジノン及び置換イソキサゾリンのファーマコフォアが独立にファーマコフォア結合部位に結合できるということを表すために使用する。ここで、それら結合部位は類似でも、もしくは異なっているとしてもよく、その類似もしくは異なっている部位は単一の生物内で同時にまたは非同時に占有されることができ、また、その類似もしくは異なっている部位への異なった結合様式の相対的重要性は異なった属の二つの生物間で変化してもよい。互いに異なる二つの部位への結合についての説明的実例としては、一つのファーマコフォアが抗菌活性をもたらす部位に結合し、そして他のファーマコフォアがMAO活性を生じる部位に結合する、ということである。

【0009】

従って、本発明は、式 (I) の化合物：

【0010】

【化1】



【0011】

ここで、R<sub>1</sub> a は -NH (C=W) R<sub>3</sub> または

【0012】

【化2】



【0013】

であり；

WはOまたはSであり；

R<sub>2</sub> 及びR<sub>3</sub> は、それぞれ独立に、H、F、Cl、CF<sub>3</sub>、OMe、SMe、Me及びEtから選択され；

R<sub>1</sub> は、水素、ハロゲン、シアノ、(1-4C) アルキル、シアノ (1-4C) アルキル、ハロ (1-4C) アルキル、ジハロ (1-4C) アルキル、トリハロ (1-4C) アルキル、アミノ、(1-4C) アルキルアミノ、ジ- (1-4C) アルキルアミノ、(1-4C) アルキルチオ、(1-4C) アルコキシ、(1-4C) アルコキシ (1-4C) アルキル、(2-4C) アルケニルオキシ、(2-4C) アルケニル、(2-4C) アルキニル、(3-6C) シクロアルキル、(3-6C) シクロアルケニル及び (1-4C) ア

ルコキシカルボニルから選択され、そして、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル部分を含むR<sub>1</sub>置換基の各存在 (occurrence) においては、それらの各部分は、可能な炭素原子上において、F、Cl、Br、OH及びCNから独立に選択される一つ、二つ、三つまたはそれより多い置換基で置換されていてもよく；

R<sub>2</sub>は水素、(2-6C)アルキル(メチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、メトキシ、メチルチオ、アジド及びシアノから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい)、メチル(メチル、クロロ、ブロモ、フルオロ、メトキシ、メチルチオ、ヒドロキシ、ベンジルオキシ、エチニル、(1-4C)アルコキシカルボニル、アジド及びシアノから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい)、5-ハロ-2-チエニル、-N(R<sub>3</sub>)(R<sub>7</sub>)-、-OR<sub>8</sub>、-SR<sub>9</sub>、(2-4C)アルケニル、-(1-8C)アルキルアリール、パーハロ(1-8C)アルキル、-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(3-6C)シクロアルキル及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>(3-6C)シクロアルケニルから選択され、ここでpは0、1または2であり；

R<sub>3</sub>及びR<sub>7</sub>は水素及び(1-4C)アルキル(一つ、二つ、三つまたはそれより多いハロゲン原子で置換されていてもよい)から独立に選択され；

ここで、R<sub>4</sub>はイソオキサゾリン環のC-4'上のヒドロキシメチル置換基であるか、またはイソオキサゾリン環のC-5'上のヒドロキシメチル置換基であり；そして、イソオキサゾリン環のC-5'とオキサゾリジノン環のC-5の立体化学は式(I)の化合物が単一のジアステレオマーであるように選択される；  
または、式(I)の化合物の医薬的に受容可能な塩、または式(I)の化合物のプロドラッグを提供する。

#### 【0014】

アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキルまたはシクロアルケニル部分を含むR<sub>1</sub>置換基が、可能な炭素原子上において、F、Cl、Br、OH及びCNから独立に選択される一つ、二つ、三つまたはそれより多い置換基で置換されている場合、化学的に安定な化合物が形成されるような置換であることが理解されるであろう。例えば、R<sub>1</sub>置換基はトリフルオロメチルを含むであろうが、トリヒドロキシメチル基は含まないであろう。任意の置換基が定義されているところでは、同様の約束事が適用される。

#### 【0015】

本明細書において、「アルキル」の語は、直鎖及び分岐構造を含む。例えば、(1-4C)アルキルはプロピル及びイソプロピルを含む。しかしながら、個々のアルキル基に対する「プロピル」のような表示は直鎖構造だけに対する特定のものであり、そして、個々の分岐アルキル基に対する「イソプロピル」のような表示は分岐構造だけに対する特定のものである。本明細書において、「アルケニル」及び「シクロアルケニル」の語は、すべての位置及び幾何異性体を含む。本明細書において、「アリール」の語は、非置換の炭素環芳香族基であり、特に、フェニル、1-および2-ナフチルである。

#### 【0016】

本明細書において言及されるいくつかの置換基及び基に対する、詳細なそして適切な意味(value)を以下に示す。これらの意味は、ここより前または後で開示される定義または実施態様の適切な場面において使用することができる。疑義を避けるために、各々の規定された種(species)は本発明の特定のそして独立の態様を表す。

#### 【0017】

(1-4C)アルキルの例はメチル、エチル、プロピル及びイソプロピルを含む。(2-6C)アルキルの例はエチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチル、ペンチル及びヘキシルを含む。ヒドロキシ(1-4C)アルキルの例はヒドロキシメチル、2-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシプロピル及び3-ヒドロキシプロピルを含む。シアノ(1-4C)アルキルの例はシアノメチル、2-シアノエチル、1-シアノプロピル、2-シアノプロピル及び3-シアノプロピルを含む。ハロ(1-4C)アルキルの例はフルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、1-フルオロエチル及び2-クロロエ

チルを含む。ジハロ（1-4C）アルキルの例はジフルオロメチル及びジクロロメチルを含む。トリハロ（1-4C）アルキルの例はトリフルオロメチルを含む。（2-4C）アルケニルの例はビニル、プロペニル、アリル、ブテニルを含む。（2-4C）アルケニルオキシの例はエテニルオキシ、プロプ-2-エニルオキシ（prop-2-enyloxy）及びブ-2-エニルオキシ（but-2-enyloxy）及びブ-3-エニルオキシ（but-3-enyloxy）を含む。（2-4C）アルキニルの例はエチニル、プロプ-2-イニル（prop-2-ynyl）、ブ-2-イニル（but-2-ynyl）及びブ-3-イニル（but-3-ynyl）を含む。（1-4C）アルコキシカルボニルの例はメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル及びベントキシカルボニルを含む。（1-4C）アルコキシの例はメトキシ、エトキシ及びプロポキシを含む。（1-4C）アルコキシ（1-4C）アルキルの例はメトキシメチル、エトキシメチル及びプロポキシエチルを含む。（1-4C）アルキルアミノの例はメチルアミノ、エチルアミノ及びプロピルアミノを含む。ジ-（1-4C）アルキルアミノの例はジメチルアミノ、メチルエチルアミノ及びエチルプロピルアミノを含む。（1-4C）アルキルチオの例はメチルチオ及びエチルチオを含む。（3-6C）シクロアルキルの例はシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル及びシクロヘキシルを含む。（3-6C）シクロアルケニルの例はシクロブテニル、シクロペンテニル及びシクロヘキセニルを含む。ハロ基の例はフルオロ、クロロ及びブロモを含む。（1-8C）アルキルアールの例はベンジルを含む。-（CH<sub>2</sub>）<sub>p</sub>（3-6C）シクロアルキル（pは0、1または2）の例は（3-6C）シクロアルキル、メチルシクロプロピル、エチルシクロプロピル及びメチルシクロブチルを含む。-（CH<sub>2</sub>）<sub>p</sub>（3-6C）シクロアルケニル（pは0、1または2）の例は（3-6C）シクロアルケニル、メチルシクロプロベニル、エチルシクロプロベニル及びメチルシクロブテニルを含む。

#### 【0018】

適切な医薬的に受容可能な塩は、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、塩酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩及び（それほど好ましくはないが）臭化水素酸塩等の酸付加塩を含む。また、適切な塩は、リン酸及び硫酸と形成される塩を含む。他の態様において、適切な塩の塩基塩であり、例えば、アルカリ金属塩（例えばナトリウム）、アルカリ土類金属塩（例えばカルシウムまたはマグネシウム）、有機アミン塩（トリエチルアミン、モルホリン、N-メチルピペリジン、N-エチルピペリジン、プロカイン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルエチルアミン、トリス（2-ヒドロキシエチル）アミン、N-メチル-D-グルカミン及びリシン等のアミノ酸）である。荷電した官能基の数及びカチオン及びアニオンの価数に応じて、一つより多いカチオンまたはアニオンが存在することもできる。好ましい医薬的に受容可能な塩はナトリウム塩である。

#### 【0019】

また、製造において塩の単離を容易にするためには、医薬的に受容可能であろうとなかろうと、そこで選択されている溶媒に対して溶け難い塩が好ましい場合がある。

本発明のある種の化合物は非溶媒和物としてだけでなく溶媒和物（例えば水和物）としても存在できるということが理解されるであろう。本発明は、クレームされた薬理学的活性を有するすべての溶媒和物を含むと理解されるべきである。

#### 【0020】

本発明の化合物は、ヒトまたは動物の体内で分解して本発明の化合物を生じるプロドラッグの形態で投与されることができ、プロドラッグは親（parent）化合物の物理的及び/または薬物速度論的プロファイルを変化または改善するために使用されることができ、そして、親化合物がプロドラッグを形成するために誘導体化されることのできる適切な基または置換基を有している場合に、プロドラッグは形成されることができ、プロドラッグの例は、本発明の化合物の生体内で（in vivo）加水分解可能な（hydrolyzable）エステル及びその医薬的に受容可能な塩を含む。

#### 【0021】

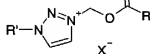
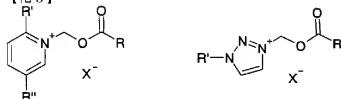
プロドラッグの多様な形態が当該分野で知られており、例えば以下を参照されたい。

- a) H. Bundgaard編集のDesign of Prodrugs, (Elsevier, 1985) 及びK. Widder, et al. 編集のMethods in Enzymology, Vol. 42, p. 309-396 (Academic Press, 1985)  
 b) Krogsgaard-Larsen及びH. Bundgaard編集のA Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5、及びH. Bundgaard編集の"Design and Application of Prodrugs", p. 113-191 (1991)  
 c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)  
 d) H. Bundgaard et al., Journal of Pharmaceutical Science, 77, 285 (1988)  
 e) N. Nakaya et al., Chem Pharm Bull, 32, 692 (1984)

ビリジンはまたはトリアゾール誘導体のための適切なプロドラッグは、アシロキシメチルビリジニウムまたはトリアゾリウム塩（例えばハロゲン化物）を含む。例えば以下のようなプロドラッグ：

【0022】

【化3】



【0023】

（参照：T. Yamazaki et al., 第42回Inter-science Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Diego, 2002; Abstract F820）。  
 【0024】

ヒドロキシ基の適切なプロドラッグはグリコシドであり、例えばD-またはL-の立体配置の $\alpha$ -または $\beta$ -グルコシドである（例えば、実施例40の $\beta$ -Dグルコシド）。

ヒドロキシ基のさらなる適切なプロドラッグは、式 $\text{RCOO}(\text{R}, \text{R}')\text{OCO}-$ のアセタール-カーボネートエステルのアシルエステルである。ここで、Rは(1-4C)アルキルであり、R'は(1-4C)アルキルまたはHである。さらに適切なプロドラッグはカーボネート及びカーバメートエステル $\text{RCOO}-$ 及び $\text{RNHCOO}-$ である。

【0025】

ヒドロキシ基に対する適切なプロドラッグの非限定的な例が実施例6及び実施例7で提供されており、それらは実施例1に対するプロドラッグの例である。プロドラッグのさらなる例が実施例6乃至55によって提供されている。これらのプロドラッグは、多くの場合、生体内で加水分解可能なエステルプロドラッグの例である。実施例及びそこで開示された個々の化合物はそれぞれ、本発明の別々の独立した態様である。

【0026】

カルボキシ基またはヒドロキシ基を有する式(I)の化合物またはその医薬的に受容可能な塩の生体内で加水分解可能なエステルは、例えば、ヒトまたは動物の体内で加水分解され親の酸またはアルコールを生じる医薬的に受容可能なエステルである。

【0027】

カルボキシに対する適切な医薬的に受容可能なエステルは、(1-6C)アルコキシメチルエステル（例えばメトキシメチル）、(1-6C)アルカノイルオキシメチルエステ

20

30

40

50

ル（例えばビバロイルオキシメチル）、フタリジルエステル、（3-8C）シクロアルコキシカルボニルオキシ（1-6C）アルキルエステル（例えば1-シクロヘキシルカルボニルオキシエチル）、1, 3-ジオキソラン-2-オニルメチルエステル（1, 3-dioxolane-2-onylmethyl esters）（例えば5-メチル-1, 3-ジオキソラン-2-イルメチル）、及び（1-6C）アルコキシカルボニルオキシエチルエステル（例えば1-メトキシカルボニルオキシエチル）を含み、そして本発明の化合物に存在するカルボキシ基において形成することができる。

【0028】

ヒドロキシ基を有する本発明の化合物またはその医薬的に受容可能な塩の生体内で加水分解可能なエステルは、リン酸エステル（ホスホロアミディック（phosphoramidic）環状エステルを含む）等の無機エステル、及び $\alpha$ -アシロキアルキルエーテル、及び生体内加水分解によるエステル分解の結果として親のヒドロキシ基を生じる関連する化合物を含む。 $\alpha$ -アシロキアルキルエーテルの例はアセトキシメトキシ及び2, 2-ジメチルプロピオニルオキシメトキシを含む。

【0029】

ヒドロキシに対する生体内で加水分解可能なエステルを形成する基の選択は、（1-10C）アルカノイル、ベンゾイル、フェニルアセチル、置換ベンゾイル、置換フェニルアセチル、（1-10C）アルコキシカルボニル（アルキルカーボネートエステルを与える）、ジ-（1-4C）アルキルカルバモイル及びN-（ジ-（1-4C）アルキルアミノエチル）-N-（1-4C）アルキルカルバモイル（カーバメートを与える）、ジ-（1-4C）-アルキルアミノアセチル、カルボキシ（2-5C）アルキルカルボニル、及びカルボキシアセチルを含む。フェニルアセチル及びベンゾイルの環上置換基の例は、クロロメチルまたはアミノメチル、（1-4C）アルキルアミノメチル及びジ-（1-4C）アルキル）アミノメチル、そして、環窒素原子からメチレン連結基を経てベンゾイル環の3位または4位に連結したモルホリノまたはピペラジノ、を含む。他の興味深い生体内で加水分解可能なエステルは、例えば、 $R^A$  C(O) O（1-6C）アルキル-CO-を含む（ここで $R^A$ は、例えば、置換されているもよいベンゾイル（1-4C）アルキルまたは置換されているもよいフェニルであり、そのようなエステルにおいてフェニル基の適切な置換基は、例えば、4-（1-4C）ピペラジノ（1-4C）アルキル、ピペラジノ（1-4C）アルキル及びモルホリノ（1-4C）アルキルを含む）。

【0030】

さらに、適切な生体内で加水分解可能なエステルはアミノ酸から形成されるエステルである。例えば、エステルは化合物のヒドロキシ基とアミノ酸のカルボン酸との反応によって形成される。ここで“アミノ酸”の語は、天然または非天然の、 $\alpha$ -位または他の位置でアミノ基で置換された酸、及び例えば置換（例えば、アミノ基の窒素原子上のアルキル化）によって形成されるようなそれらの誘導体、を意味する。天然または非天然のアミノ酸の使用は、本発明の特定のそして独立の態様を表す。適切な $\alpha$ -アミノ酸及びその誘導体の例は、バリン、ロイシン、イソロイシン、N-メチルイソロイシン、N-tert-ブチルイソロイシン、リシン、グリシン、N-メチルグリシン、N、N-ジメチルグリシン、アラニン、グルタミン、アスパラギン、プロリン及びフェニルアラニンである。一つの実施態様において、好ましいアミノ酸は天然の $\alpha$ -アミノ酸及びそのN-アルキル化誘導体である。そのようなアミノ酸から誘導される生体内で加水分解可能なエステルの例は、実施例26、41、42、46及び55に提供されている。

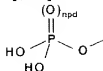
【0031】

中性及び/または塩基性の側鎖を有するアミノ酸の使用は、本発明の特定のそして独立の態様を表す。

さらなる生体内で加水分解可能なエステルはホスホロアミディックエステルを含み、そして、また、遊離（free）のヒドロキシ基が、独立に、式（PD4）のホスホリル（npdが1）またはホスフィリル（npdが0）エステルを形成する本発明の化合物を含む。

【0032】

【化4】



(PD4)

【0033】

疑義を避けるために、ホスホノは $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ であり、(1-4C)アルコキシ (ヒドロキシ)ホスホリルは $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ のモノー (1-4C)アルコキシ誘導体であり、そして、ジー (1-4C)アルコキシホスホリルは $-\text{O}-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ のジー (1-4C)アルコキシ誘導体である。

【0034】

そのようなエステルを製造するための有用な中間体は、式 (PD4) の $-\text{OH}$ の一方または双方が、独立に、(1-4C)アルキルで保護された式 (PD4) の基を有する化合物 (そのような化合物は、それ自体が興味深い化合物である)、及び式 (PD4) の $-\text{OH}$ の一方または双方が、独立に、フェニルまたはフェニル (1-4C)アルキル (そのフェニル基は、(1-4C)アルキル、ニトロ、ハロ及び (1-4C)アルコキシから独立に選択される1または2個の基で置換されていてもよい)で保護された式 (PD4) の基を有する化合物、を含む。

【0035】

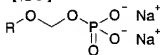
従って、(PD4)のような基を有するプロドラッグは、適切なヒドロキシ基を有する本発明の化合物と適切に保護されたホスホリル化剤 (例えば、クロロまたはジアルキルアミノ脱離基を有する)との反応、それに次ぐ (必要であれば) 酸化及び脱保護、によって製造することができる。

【0036】

他の適切なプロドラッグはホスホノオキシメチルエーテル及びその塩を含み、例えば、以下のような $\text{R}-\text{OH}$ のプロドラッグである：

【0037】

【化5】



【0038】

本発明の化合物がいくつかの遊離のヒドロキシ基を有する場合、プロドラッグ官能基に変換されないそれらの基は、保護され (例えば、 $t$ -ブチルジメチルシリル基を利用して)、そして、その後脱保護されることができる。また、アルコール官能基の選択的なホスホリル化または脱ホスホリル化のために、酵素的方法を使用することができる。

【0039】

生体内で加水分解可能なエステルの医薬的に受容可能な塩が形成される場合、これは、慣用の技術によって行われる。例えば、式 (PD4) の基を有する化合物をイオン化 (部分的にまたは完全に) して、適切な数の対イオンとの塩を形成することができる。一例として、本発明の化合物の生体内で加水分解可能なエステルプロドラッグが二つの (PD4) 基を有している場合、分子全体には四つの $\text{HO}-\text{P}$ 官能基が存在しており、その各々が、適切な塩を形成することができる (すなわち、分子全体が、例えば、モノー、ジー、トリーまたはテトラナトリウム塩を形成することができる。式 (I) の化合物のプロドラッグの医薬的に受容可能な塩の非限定的な例が実施例 2 及び 26 に提供されている。

【0040】

30

40

50

一つの態様において、本発明の適切なプロドラッグは生体内で加水分解可能なエステルであり、例えば、(1-4 C) アルキルエステル；(1-4 C) アルコキシ、(1-4 C) アルコキシ(1-4 C) アルコキシ、カルボキシ、(1-4 C) アルキルエステル、アミノ、(1-4 C) アルキルアミノ、ジ(1-4 C) アルキルアミノ、トリ(1-4 C) アルキルアミノ(従って、四級化された窒素原子を含む)、アミノカルボニル、カーバメート、アミドまたはヘテロ環基によって置換された(1-4 C) アルキルエステル(例えば、R<sup>4</sup> のヒドロキシ基と、メトキシ酢酸、メトキシプロピオン酸、アジピン酸モノメチルエステル、4-ジメチルアミノブタン酸、2-メトキシアミノブタン酸、5-アミノペンタン酸、β-アラニン、N, N-ジエチルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、N-メチルイソロイシン、N-tert-ブチルイソロイシン、リシン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン、サルコシン、グルタミン、アスパラギン、プロリン、フェニルアラニン、ニコチン酸、ニコチン酸-N-オキシド、ピリミジンカルボン酸(例えば、ピリミジン-5-カルボン酸)、ピラジンカルボン酸(例えば、ピラジン-2-カルボン酸)、またはピペリジン-4-カルボン酸との反応によって形成されるエステル)；(3-6 C) シクロアルキルエステル(1-4 C) アルコキシカルボニル、アルコキシまたはカルボキシ基で置換されていてもよい)；カーボネート(例えば、(1-4 C) アルキルカーボネート及び(1-4 C) アルコキシまたはジ(1-4 C) アルキルアミノで置換されているカーボネート)；サルフェート；ホスフェート及びホスフェートエステル；及びカーバメート(例えば実施例10参照)であり、また、それらエステルの医薬的に受容可能な塩である。

#### 【0041】

さらなる適切なプロドラッグは、R<sup>4</sup> のヒドロキシ基とカーボネート、特にメトキシプロピルカーボネート等のアルコキシ置換アルキルカーボネート、との反応によって形成することができる。例えば、実施例29のプロドラッグである。

#### 【0042】

さらなる適切なプロドラッグは、R<sup>4</sup> のヒドロキシ基と、メトキシ酢酸、メトキシプロピオン酸、アジピン酸モノメチルエステル、4-ジメチルアミノブタン酸、2-メトキシアミノブタン酸、5-アミノペンタン酸、β-アラニン、N, N-ジエチルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、N-メチルイソロイシン、N-tert-ブチルイソロイシン、リシン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン、サルコシン、グルタミン、アスパラギン、プロリン、フェニルアラニン、ニコチン酸、ニコチン酸-N-オキシド、ピリミジン-5-カルボン酸、ピラジン-2-カルボン酸、ピペリジン-4-カルボン酸または2-カルボキシシクロヘキサン-1-カルボン酸、との反応によって形成されるエステル、及びそれらの医薬的に受容可能な塩である。

#### 【0043】

本発明の特定の化合物は、アミノ酸から形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

本発明のさらなる特定の化合物は、4-ジメチルアミノブタン酸、2-メチルアミノブタン酸、5-アミノペンタン酸、β-アラニン、N, N-ジエチルアラニン、バリン、ロイシン、イソロイシン、N-メチルイソロイシン、N-tert-ブチルイソロイシン、リシン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン、サルコシン、グルタミン、アスパラギン、プロリン、フェニルアラニンから形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

#### 【0044】

本発明のさらなる特定の化合物は、バリン、ロイシン、イソロイシン、N-メチルイソロイシン、N-tert-ブチルイソロイシン、リシン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン、サルコシン、グルタミン、アスパラギン、プロリン及びフェニルアラニンから形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

#### 【0045】

10

20

30

40

50



本発明のさらなる特定の化合物は、イソロイシン、N-メチルイソロイシン、N-tert-ブチルイソロイシン、リシン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン、サルコシン及びプロリンから形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0046】

本発明のさらなる特定の化合物は、イソロイシン、N-メチルイソロイシン、リシン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン、サルコシン及びプロリンから形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0047】

本発明のさらなる特定の化合物は、イソロイシン、グリシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン及びサルコシンから形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0048】

本発明のさらなる特定の化合物は、イソロイシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン及びサルコシンから形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0049】

最も好ましい化合物は、実施例1の生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩であり、特に、上述したように、アミノ酸のカルボン酸基との反応によって形成されるエステルである。

【0050】

特に、最も好ましい化合物は、イソロイシン、ロイシン、N, N-ジメチルグリシン、アラニン、フェニルアラニン、プロリン、バリンまたはサルコシンのカルボン酸基との反応によって形成される実施例1の生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0051】

一つの実施態様において、最も好ましい化合物は、イソロイシンのカルボン酸基との反応によって形成される実施例1の生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0052】

特に、最も好ましい化合物は、N, N-ジメチルグリシンのカルボン酸基との反応によって形成される実施例1の生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0053】

特に、最も好ましい化合物は、アラニンのカルボン酸基との反応によって形成される実施例1の生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

特に、最も好ましい化合物は、サルコシンのカルボン酸基との反応によって形成される実施例1の生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0054】

他の実施態様において、好ましい化合物は、式(I)の化合物とニコチン酸のカルボン酸基との反応によって形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0055】

特に、好ましい化合物は、ニコチン酸のカルボン酸基との反応によって形成される実施例1の生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

他の実施態様において、好ましい化合物は、式(I)の化合物とホスフェートとの反応によって形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0056】

特に、好ましい化合物は、リン酸またはそのエステルとの反応によって形成される実施

例 1 の生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

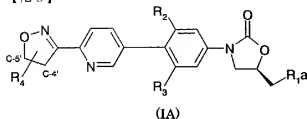
他の実施態様において、好ましい化合物は、実施例 1 とニコチン酸誘導体との反応によって形成される生体内で加水分解可能なエステル、及びその医薬的に受容可能な塩である。

【0057】

本発明の化合物は、オキサゾリジノン環の C-5 位とイソオキサゾリン環の C-4 位または C-5 位とに不斉中心を有している。そして、医薬的に活性なジアステレオマーは式 (I A) のジアステレオマーである：

【0058】

【化 6】

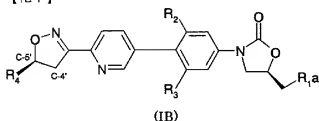


【0059】

そして、好ましいジアステレオマーは式 (I B) である：

【0060】

【化 7】



【0061】

R<sub>1</sub> a が N-連結-1, 2, 3-トリアゾールである場合、(I B) で表される純粋なジアステレオマーはオキサゾリジノン環上に (5 R) の立体配置を有している。R<sub>1</sub> a が -NH (C=O) R<sub>6</sub> である場合、(I B) で表される純粋なジアステレオマーはオキサゾリジノン環上に (5 S) の立体配置を有している。上記のジアステレオマー (I B) (R<sub>6</sub> はヒドロキシメチル) はイソオキサゾリン環上に (5' S) の立体配置を有している。R<sub>4</sub> が C-4' にある場合、置換基が C-5' にある上述の場合と同様の規定が適用される。

【0062】

オキサゾリジノン不斉中心上でのエピマーの混合物が使用される場合、それと同量の医薬的に活性なエナンチオマーと同等の効果を達成するには、(ジアステレオマー比に依存するが) より多くの量が必要とされる。

【0063】

さらに、本発明のいくつかの化合物は、他の不斉中心 (例えば、R<sub>1</sub> a の中に) を有することができる。本発明は、抗菌活性を有する光学異性体、ジアステレオ異性体、及びラセミ体混合物のすべてを包含すると理解されるべきである。光学活性体の製造方法は当該技術分野ではよく知られており (例えば、再結晶技術によるラセミ体の分割、不斉合成、酵素的分割、生物学的変換またはクロマトグラフィーによる分離によって)、また、後述のように、抗菌活性の定量方法も当該技術分野ではよく知られている。

【0064】

本発明において、式 (I) の化合物またはその塩は互変異性現象を示すことがあり、そして、本明細書に記載された化学式は可能な互変異性体の一つを表しているにすぎない、

ということが理解されるべきである。本発明は、抗菌活性を有するいずれの互変異性体をも包含しており、化学式として使用された一つの互変異性体のみに限定されるものではない、ということが理解されるべきである。

【0065】

上述のように、好ましいジアステロマーは式(1B)である。式(1B)の化合物は一般に、C-5' エピマーと比較して、より好ましいMAOプロファイルを示す。本発明の好ましい化合物のMAO活性の例は、C-5' エピマーでの比較として下記に示しており、(5'S) エピマーはより高いKi値(低い効力)を有することを示している。

【0066】

【表1】

実施例	構造	MAO-A Ki ( $\mu$ M)
No		
1		20
2		0.7
3		9
4		3

【0067】

本発明のある種の化合物は、非溶媒和物だけでなく溶媒和物(例えば、水和物)としても存在できるということが理解されるべきである。そして、本発明は、抗菌活性を有するすべての溶媒和物を包含すると理解されるべきである。

【0068】

また、本発明のある種の化合物は結晶多形を示すことがあり、そして、本発明は抗菌活性を有するすべての結晶多形を包含すると理解されるべきである。

上述したように、発明者らは、一連の化合物が、最も一般に使用されている抗生物質に耐性であることが知られている微生物を含む広範なグラム陽性病原体に対する優れた活性を有するとともに、インフルエンザ菌、カタラリス菌、マイコプラズマ及びクラミジア菌株等の選好性のグラム陰性病原体に対する活性を有するというを見出した。後述の化合物は、好ましい医薬的及び/または物理的及び/または薬物速度論的性質を有している。特に、以下の化合物は、好ましい、低下されたMAO効力を有する。

【0069】

本発明の特に好ましい化合物は、本発明の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、を含む。そして、ここで置換基R<sub>1a</sub>、R<sub>1</sub>、R<sub>2</sub>、R<sub>3</sub>及びR<sub>4</sub>は、上述の意味、または以下の意味を有する(そして、その意味は、ここより前または後で開示される定義または実施態様の適切な場面において使用することができる)。

【0070】

一つの態様において、式 (I) の化合物が提供される。他の態様において、式 (I) の化合物の医薬的に受容可能な塩が提供される。また、他の態様において、式 (I) の化合物のプロドラッグが提供される。また、他の態様において、式 (I) の化合物の生体内で加水分解可能なエステルが提供される。さらに、他の態様において、式 (I) の化合物の生体内で加水分解可能なエステルの医薬的に受容可能な塩が提供される。

【0071】

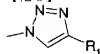
一つの態様において、 $R_2$  及び  $R_3$  は、水素及びフッ素から独立に選択される。一つの実施態様において、 $R_2$  及び  $R_3$  は共に水素である。他の実施態様において、 $R_2$  は水素であり、 $R_3$  はフッ素である。

【0072】

一つの態様において、 $R_1$  a は下記：

【0073】

【化8】



【0074】

すなわち、 $R_1$  で4位-が置換されたN-連結1, 2, 3-トリアゾールである。

他の態様において、 $R_1$  a は  $-NH(C=W)R_2$  である。

一つの態様においてWは酸素である。他の態様においてWは硫黄である。

【0075】

一つの実施態様において、 $R_2$  は水素、ハロゲン、シアノ、(1-4 C) アルキル、ハロ(1-4 C) アルキル、ジハロ(1-4 C) アルキル及び(2-4 C) アルキニルから選択される。

【0076】

他の実施態様において、 $R_2$  はハロゲン、シアノ、(1-4 C) アルキル、ハロ(1-4 C) アルキル、ジハロ(1-4 C) アルキル及び(2-4 C) アルキニルから選択される。

【0077】

他の実施態様において、 $R_2$  は水素、ハロゲン、シアノ、ハロ(1-4 C) アルキル、ジハロ(1-4 C) アルキル及び(2-4 C) アルキニルから選択される。

他の実施態様において、 $R_2$  はハロゲン、シアノ、(2-4 C) アルキル、ハロ(1-4 C) アルキル、ジハロ(1-4 C) アルキル及び(2-4 C) アルキニルから選択される。

【0078】

他の実施態様において、 $R_2$  はハロゲン、シアノ、ハロ(1-4 C) アルキル、ジハロ(1-4 C) アルキル及び(2-4 C) アルキニルから選択される。

$R_2$  に対する好ましい意味は、水素、クロロ、ブロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニル及びプロピニルである。

【0079】

$R_2$  のさらなる適切な意味は、クロロ、ブロモ、フルオロ、フルオロメチル、クロロメチル、ブロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニル及びプロピニルである。

【0080】

$R_2$  のさらなる適切な意味は、水素、クロロ、ブロモ、メチル及びフルオロメチルである。

$R_2$  のさらなる適切な意味は、水素、クロロ、ブロモ及びフルオロメチルである。

【0081】

10

20

30

40

50

R<sub>1</sub> のさらなる適切な意味は、クロロ、プロモ、メチル及びフルオロメチルである。

R<sub>2</sub> のさらなる適切な意味は、クロロ、プロモ及びフルオロメチルである。

WがOの場合、適切なR<sub>3</sub>はメチル、エチル、ジクロロメチル及びシクロプロピルから選択される。好都合には、WがOの場合、R<sub>3</sub>はエチル、ジクロロメチル及びシクロプロピルから選択される。

【0082】

WがSの場合、適切なR<sub>3</sub>は(1-4C)アルキル(メチル、クロロ、プロモ、フルオロ及びメトキシから独立に選択される1、2または3個の置換基で置換されていてもよい)、-N(R<sub>6</sub>)(R<sub>7</sub>)及び-OR<sub>6</sub>から選択される。より好適には、WがSの場合、R<sub>3</sub>は-NH<sub>2</sub>、-NHMe、-OMe、-SMe及びメチルから選択される

一つの態様において、R<sub>4</sub>はC-4'での置換基である。他の態様において、R<sub>4</sub>はC-5'での置換基である。

【0083】

R<sub>4</sub>がC-4'での置換基である場合、一つの態様において、イソオキサゾリン環は(4'R)の立体配置である。他の態様において、R<sub>4</sub>がC-4'での置換基である場合、イソオキサゾリン環は(4'R)の立体配置である。

【0084】

R<sub>4</sub>がC-5'での置換基である場合、一つの態様において、イソオキサゾリン環は(5'S)の立体配置である。他の態様において、R<sub>4</sub>がC-5'での置換基である場合、イソオキサゾリン環は(5'R)の立体配置である。好ましくは、イソオキサゾリン環は(5'S)の立体配置である。

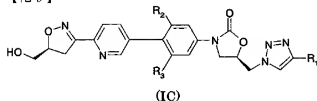
【0085】

一つの態様において、R<sub>6</sub>及びR<sub>7</sub>は、独立に、水素及びメチルから選択される。

一つの実施態様において、式(1C)の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される：

【0086】

【化9】



【0087】

ここで、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、R<sub>1</sub>は水素、ハロゲン、シアノ、(1-4C)アルキル、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル及び(2-4C)アルキニルから選択される。

【0088】

本発明のさらなる態様において、式(1C)の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、R<sub>1</sub>はハロゲン、シアノ、ハロ(1-4C)アルキル、ジハロ(1-4C)アルキル及び(2-4C)アルキニルから選択される。

【0089】

本発明のさらなる態様において、式(1C)の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、R<sub>2</sub>及びR<sub>3</sub>は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、R<sub>1</sub>は水素、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチニル及びプロピニルから選択される。

【0090】

本発明のさらなる態様において、式（ＩＣ）の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_1$  は水素、クロロ、プロモ、メチル及びフルオロメチルから選択される。

【００９１】

本発明のさらなる態様において、式（ＩＣ）の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_1$  はクロロ、プロモ及びフルオロメチルから選択される。

【００９２】

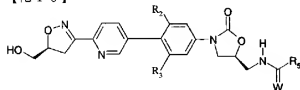
本発明のさらなる態様において、式（ＩＣ）の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_1$  は水素及びメチルから選択される。

【００９３】

本発明のさらなる態様において、式（ＩＤ）の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される：

【００９４】

【化１０】



(ID)

【００９５】

ここで、 $W$ は $O$ であり、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_4$  はメチル、エチル、ジクロロメチル及びシクロプロピルから選択される。

本発明のさらなる態様において、式（ＩＤ）の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、 $W$ は $O$ であり、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_4$  はエチル、ジクロロメチル及びシクロプロピルから選択される。

【００９６】

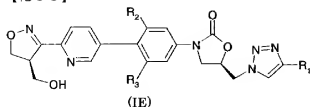
本発明のさらなる態様において、式（ＩＤ）の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、 $W$ は $S$ であり、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_4$  は（１－４ $C$ ）アルキル（メチル、クロロ、プロモ、フルオロ及びメトキシから独立に選択される１、２または３個の置換基で置換されていてもよい）、 $-N(R_6)$  ( $R_7$ ) 及び $-OR_6$  から選択され、 $R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立に、水素及びメチルから選択される。

【００９７】

本発明のさらなる態様において、式（ＩＥ）の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される：

【００９８】

## 【化 11】



## 【0099】

ここで、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_1$  は水素、  
ハロゲン、シアノ、(1-4 C) アルキル、ハロ (1-4 C) アルキル、ジハロ (1-4  
C) アルキル及び (2-4 C) アルキニルから選択される。

## 【0100】

本発明のさらなる態様において、式 (IE) の化合物、または、その医薬的に受容可  
能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、 $R_2$  及び  $R_3$  は  
、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_1$  はハロゲン、シアノ、ハロ (1-  
4 C) アルキル、ジハロ (1-4 C) アルキル及び (2-4 C) アルキニルから選択され  
る。

## 【0101】

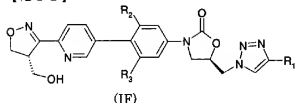
本発明のさらなる態様において、式 (IE) の化合物、または、その医薬的に受容可  
能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、 $R_2$  及び  $R_3$  は  
、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_1$  は水素、クロロ、プロモ、フルオ  
ロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロ  
ロメチル、エチニル及びプロピニルから選択される。

## 【0102】

本発明のさらなる態様において、式 (IF) の化合物、または、その医薬的に受容可  
能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される：

## 【0103】

## 【化 12】



## 【0104】

ここで、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_1$  は水素、  
(1-4 C) アルキル、ハロ (1-4 C) アルキル、水素、ハロゲン、(1-4 C) アル  
キル、ハロ (1-4 C) アルキル、ジハロ (1-4 C) アルキル及び (2-4 C) アルキ  
ニルから選択される。

## 【0105】

本発明のさらなる態様において、式 (IF) の化合物、または、その医薬的に受容可  
能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、 $R_2$  及び  $R_3$  は  
、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_1$  はハロゲン、シアノ、ハロ (1-  
4 C) アルキル、ジハロ (1-4 C) アルキル及び (2-4 C) アルキニルから選択され  
る。

## 【0106】

本発明のさらなる態様において、式 (IF) の化合物、または、その医薬的に受容可  
能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、 $R_2$  及び  $R_3$  は

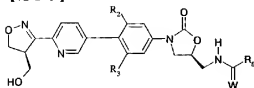
、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_1$  は水素、クロロ、プロモ、フルオロ、メチル、フルオロメチル、クロロメチル、プロモメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、エチル及びプロピニルから選択される。

【0107】

本発明のさらなる態様において、式 (I G) の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される：

【0108】

【化13】



10

(IG)

【0109】

ここで、WはOであり、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_4$  はメチル、エチル、ジクロロメチル及びシクロプロピルから選択される。

本発明のさらなる態様において、式 (I G) の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、WはSであり、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_4$  は (1-4 C) アルキル (メチル、クロロ、プロモ、フルオロ及びメトキシから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい)、 $-N(R_6)$  ( $R_7$ ) 及び  $-OR_6$  から選択され、 $R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立に、水素及びメチルから選択される。

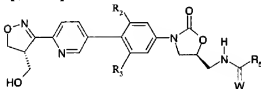
20

【0110】

本発明のさらなる態様において、式 (I H) の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される：

【0111】

【化14】



30

(IH)

【0112】

ここで、WはOであり、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_4$  はメチル、エチル、ジクロロメチル及びシクロプロピルから選択される。

本発明のさらなる態様において、式 (I H) の化合物、または、その医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。ここで、WはSであり、 $R_2$  及び  $R_3$  は、それぞれ独立に、水素及びフッ素から選択され、 $R_4$  は (1-4 C) アルキル (メチル、クロロ、プロモ、フルオロ及びメトキシから独立に選択される 1、2 または 3 個の置換基で置換されていてもよい)、 $-N(R_6)$  ( $R_7$ ) 及び  $-OR_6$  から選択され、 $R_6$  及び  $R_7$  は、それぞれ独立に、水素及びメチルから選択される。

40

【0113】

本発明の特に好ましい化合物は、以下の実施例に記載する化合物を含み、そして、そのそれぞれの化合物は、本発明の独立した態様を提供する。従って、本発明は、以下の実施例のいずれかで記載した化合物、またはその医薬的に受容可能な塩、溶媒和物または生体内で加水分解可能なエステル (特に、化合物及びその塩)、及び、(この中で述べたよう

50



に) 薬剤としてのそれらの使用、を提供する。

#### 【0114】

##### 製造の部

さらなる態様において、本発明は、本発明の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステルを製造するための方法を提供する。以下のいくつかの方法において、ある種の置換基は、その望まない反応を防ぐために保護を必要とするであろうということが予想できる。そして、そのような保護が必要とされる場合、及びどのようにして保護基を導入し、そして除去するか、ということ、を、化学分野の当業者は認識できるであろう。

#### 【0115】

保護基の例については、保護基に関する多数の一般の書籍を参照されたい(例えば、Theodor Greene及びPeter Wutsの'Protective Groups in Organic Synthesis'(発行者: John Wiley & Sons))。保護基は文献に記載された慣用的方法、または問題となっている保護基の除去に適していることと当業者に知られている方法で除去することができ、また、その方法としては、その分子の他の基に最も影響を与えることなくその保護基を除去する方法が選択される。

#### 【0116】

したがって、反応物質が、例えば、アミノ、カルボキシまたはヒドロキシ等の基を含んでいる場合、この中で述べるいくつかの反応においては、そのような基を保護することが望ましいであろう。

#### 【0117】

アミノ基またはアルキルアミノ基に対する適切な保護基は、例えば、アシル基であり、例えばアルカノイル基(例えば、アセチル)、アルコキシカルボニル基(例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルまたはトートキシカルボニル基)、アリールメトキシカルボニル基(例えば、ベンジルオキシカルボニル基)、またはアロイル基(例えば、ベンゾイル)である。前記の保護基に対する脱保護の条件は、保護基の選択によって変化する。例えば、アルカノイルまたはアルコキシカルボニル等のアシル基、またはアロイル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム)等の適切な塩基を用いた加水分解によって除去することができる。一方、トートキシカルボニル基等のアシル基は、例えば、塩酸、硫酸、リン酸またはトリフルオロ酢酸等の適切な酸で処理することによって除去することができる。また、ベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基は、例えば、炭素上パラジウム(palladium-on-carbon)等を触媒とした水素化によって、または例えばトリリス(トリフルオロ酢酸)ホウ素等のルイス酸による処理によって、除去することができる。一級アミノ基に対する他の適切な保護基は、例えば、フタロイル基であり、それはアルキルアミン(例えば、ジメチルアミノプロピルアミン)またはヒドラジンとの処理によって除去することができる。

#### 【0118】

ヒドロキシ基に対する適切な保護基は、例えば、アルカノイル基(アセチル等)またはアロイル基(例えばベンゾイル)等のアシル基、またはアリールメチル基(例えばベンジル)である。前記の保護基に対する脱保護の条件は、保護基の選択によって変化する。例えば、アルカノイル基またはアロイル基等のアシル基は、例えば、アルカリ金属水酸化物(例えば、水酸化リチウムまたは水酸化ナトリウム)等の適切な塩基を用いた加水分解によって除去することができる。一方、ベンジル等のアリールメチル基は、例えば、炭素上パラジウム等を触媒とした水素化によって除去することができる。

#### 【0119】

カルボキシ基に対する適切な保護基は、例えば、エステル基であり、例えば、メチル基またはエチル基(これらは、例えば、水酸化ナトリウム等の塩基を用いた加水分解によって除去することができる)、トートシル基(これらは、例えば、酸(例えば、トリフルオ

10

20

30

40

50

口酢酸等の有機酸)での処理によって除去することができる)、またはベンジル基(これらは、例えば、炭素上パラジウム等を触媒とした水素化によって除去することができる)である。樹脂もまた、保護基として使用することができる。

【0120】

化学分野の慣用的技術を用いて、合成の適宜な段階において、保護基を除去することができる。

本発明の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステルは、化学的に関連した化合物の製造に適用可能なことが知られている方法によって製造することができる。本発明の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステルの製造に使用される場合、そのような方法は本発明のさらなる形態として提供され、そして、そのような方法は、以下の代表的実施例によって説明されている。必要とされる出発物質は有機化学の標準的方法で得ることができる(例えば、Advanced Organic Chemistry (Wiley-Interscience), Jerry March参照)。そのような出発物質の製造は、以下の非限定的な実施例において記載されている。また、必要とされる出発物質は、有機化学者にとって普通の技術である、実施例に記載された方法に類似の方法によっても得ることができる。必要とされる出発物質の製造についての情報、または関連する化合物の製造についての情報(必要とされる出発物質の製造に採用することができる)は、いくつかの特許出願公報に存在し、それらの関連する製造の部分の内容は参考文献として本明細書に取り入れられる。例えば以下の公報である; WO 94-13649、WO 98-54161、WO 99-64416、WO 99-64417、WO 00-21960、WO 01-40222。

【0121】

有機化学分野の当業者は、必要とされる出発物質及び目的とする生成物を得るために、前記参考文献、そこに記載されている実施例、及び本明細書の実施例に含まれ及び参照されている情報を採用し、使用することができるであろう。

【0122】

本発明はまた、本発明の化合物、及びその医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステルが、以下の(a)乃至(i)のいずれかの過程(そこで、特に言及しない限り、可変部分は上述の定義通りである)によって製造することができる、ということを提供する。

【0123】

(a) 標準的の化学手法によって本発明の別の化合物の置換基を修飾すること、または本発明の別の化合物に置換基を導入すること(例えば、Comprehensive Organic Functional Group Transformations (Pergamon), Katritzky, Meth-Cohn & Rees 参照); 例えば;

ヒドロキシ基は、アシルアミノ基またはチオアシルアミノ基(例えば、アセトアミド基(アミド窒素原子が置換または保護されていてもよい))に変換でき、また、アシロキシ基(例えば、アセトキシ基)に変換でき、また、窒素より連結したヘテロ環基(連結する窒素環原子に隣接する炭素原子以外の炭素原子上で置換されていてもよい。例えば、4位で置換されていてもよい1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基)に変換できる。ヒドロキシ基のこのような変換は、直接(例えば、アシル化または光延反応によって)または一つ以上の誘導体(例えばメシレートまたはアジド)の仲介を経て、行うことができる; アシロキシ基は、ヒドロキシ基またはヒドロキシ基から得られる基(直接またはヒドロキシ基を経由して)に変換することができる;

アシルアミノ基またはチオアシルアミノ基は、別のアシルアミノ基またはチオアシルアミノ基に変換することができ、また、ヘテロ環アミノ基(アミノ窒素原子は置換または保護されていてもよい)に変換でき、また、窒素より連結したヘテロ環基(連結する窒素環原子に隣接する炭素原子以外の炭素原子上で置換されていてもよい。例えば、4位で置

換されていてよい1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基)に変換できる。アシルアミノ基のこのような変換は、直接またはアミノ基等の一つ以上の誘導体の仲介を経て、行うことができる。

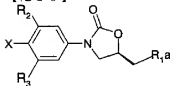
窒素より連結したヘテロ環基(連結する窒素環原子に隣接する炭素原子以外の炭素原子上で置換されていてよい)は、新しい環置換基の導入または存在する置換基の再官能基化によって(例えば、4位-置換の1, 2, 3-トリアゾール-1-イル基の4位-置換基の修飾によって)、別の窒素より連結したヘテロ環基(連結する窒素環原子に隣接する炭素原子以外の炭素原子上で置換されていてよい)に変換することができる。

【0124】

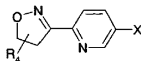
(b) 式(II)(ここで、Xはパラジウム[0]カップリングにおいて有用な脱離基<sup>10</sup>であり、例えばクロリド、プロミド、ヨージド、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、トリメチルスタニル、トリアルコキシシリルまたはボロン酸残基)の化合物の一当量(One part)と脱離基Xを有する式(IIa)の化合物の一当量との反応。それによって、ピリジル-フェニル結合がフェニル-X結合及びピリジル-X結合に取って代わる。このような方法はよく知られており、例えば、以下を参照、S. P. Stanforth, Catalytic Cross-Coupling Reactions in Biaryl Synthesis, Tetrahedron, 54, 1988, 263-303; J. K. Stille, Angew. Chem. Int. Ed. Eng., 1986, 25, 509-524; N. Miyaura 及び A. Suzuki, Chem. Rev., 1995, 95, 2457-2483; D. Baranano, G. Mann 及び J. F. Hartwig, Current Org. Chem., 1997, 1, 287-305; S. P. Stanforth, Tetrahedron, 54, 1998, 263-303; P. R. Parry, C. Wang, A. S. Batsanov, M. R. Bryce 及び B. Tarbit, J. Org. Chem., 2002, 67, 7541-7543。<sup>20</sup>

【0125】

【化15】



(II)



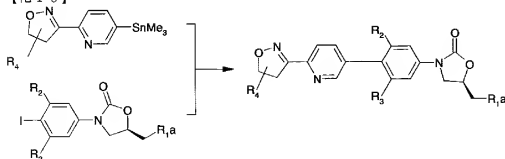
(IIa)

【0126】

脱離基Xは、二つの分子(II)及び(IIa)において同一でもよくまたは異なってもよい。例えば：

【0127】

【化16】

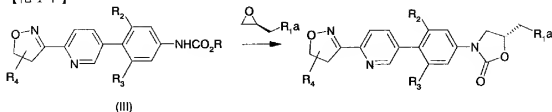


【0128】

(c) オキサゾリジノン環を形成するためのピリジルーフェニルカーバメート誘導体 (I I I) と適切に置換されたオキシランとの反応:

【0129】

【化17】



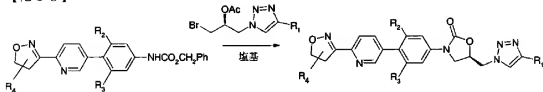
10

【0130】

カーバメートをイソシアネートまたはアミンに置き換えたこの方法の変法または/及びオキシランを等価の反応剤  $X-CH_2-CH(O-保護されていてもよい)CH_2-R_1a$  (ここで、Xは置換可能な基である) で置き換えたこの方法の変法は、当該分野においてよく知られている。例えば、

【0131】

【化18】



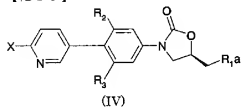
20

【0132】

(d) 式 (I V) :

【0133】

【化19】



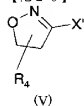
30

【0134】

の化合物 (ここで、Xはクロリド、ブロミド、ヨージド、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、トリメチルスチル、トリアルコキシシリルまたはボロン酸残基等の置換可能な基である) と、式 (V) :

【0135】

【化20】



40

【0136】

の化合物 (ここで、X' は置換可能な基 (例えば、クロリド、ブロミド、ヨージド、トリ

50

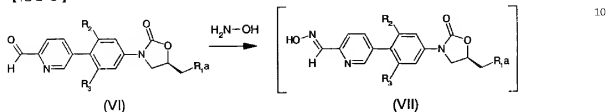
フルオロメチルスルホニルオキシ、トリメチルスチル、トリアルコキシシリルまたはボロン酸残基等)である)との反応。ここで置換基X及びX'は、パラジウム(0)等の遷移金属によって触媒されるカップリング反応の相補的な基質として適切になるように、当該分野で知られた相補的置換基の対となるように選択される。

【0137】

(e) 未開発の(undeveloped)ヘテロアリアル部位にイソオキサゾリン環を形成するための、3-ピリジルフェニルビアリアルアルデヒド誘導体(VI)の反応:

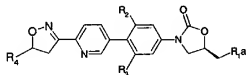
【0138】

【化21】



1. NBS/塩基

2.  $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{R}_4$

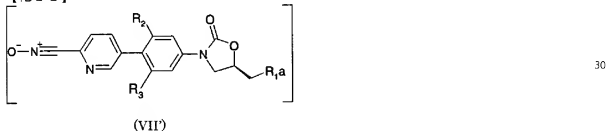


【0139】

オキシム(VII)の酸化以外の方法で反応性中間体(ニトリルオキシドVII')を得るというこの方法の変法は、当該分野においてよく知られている。

【0140】

【化22】

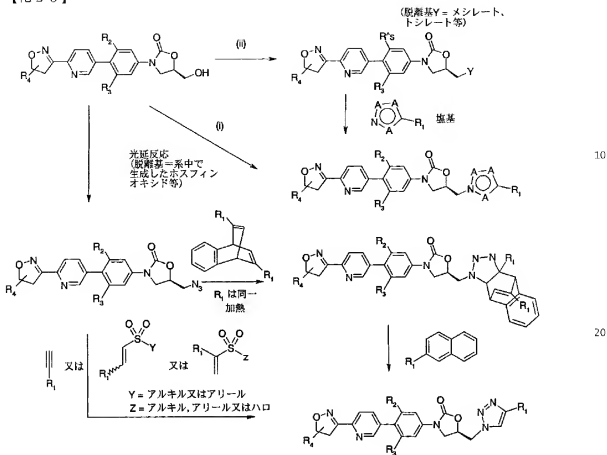


【0141】

(f) R<sub>1a</sub>がN-連結1, 2, 3-トリアゾールの場合、イソオキサゾール-ピリジン-フェニル環系がすでに形成されている、適切に官能基化された中間体からのトリアゾール環の形成。例えば、以下のスキームに示される。

【0142】

## 【化 2 3】

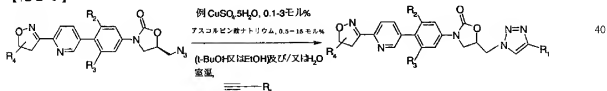


## 【0143】

(g) 1, 2, 3-トリアゾールであるR<sub>1</sub>aについて、式(I)の化合物はアジドとアセチレン類との付加環化によって製造することができる。例えば、アジドメチルオキサゾリジノンと末端アルキンとをCu(I)触媒を用いて、例えば、水性アルコール溶液中室温で反応させることにより4位-置換1, 2, 3-トリアゾールを生成する(V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin 及び K. B. Sharpless, Angew. Chem. Int. Ed., 2002, 41, 2596-2599)。

## 【0144】

## 【化 2 4】



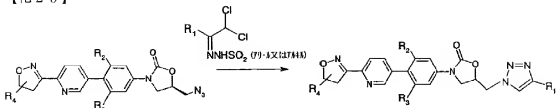
## 【0145】

(h) 4位-置換1, 2, 3-トリアゾールであるR<sub>1</sub>aについて、式(I)の化合物はアミノメチルオキサゾリジノンと1, 1-ジハロケトンスルホニルヒドラゾンとを反応させることによって製造することができる(Sakai, Kuni hazu; Hida, Nobuko; Kondo, Kiyosi; Bull. Chem. Soc. Jpn., 59, 1986, 179-183; Sakai, Kunikazu; Tsunemoto,

Daiei; Kobori, Takeo; Kondo, Kiyoshi; Hido, Noboko EP103840A2 19840328)。

【0146】

【化25】



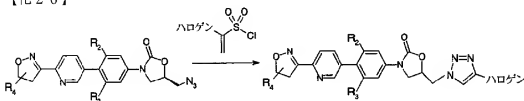
10

【0147】

(i) 4位-ハロゲン化1, 2, 3-トリアゾールであるR<sub>1</sub> aについて、式(I)の化合物はアジドメチルオキサゾリジノンとハロビニルスルホニルクロリドとを0℃乃至100℃、無溶媒で、または不活性な希釈剤(クロロベンゼン、クロロホルムまたはジオキサン等)中で反応させることによって製造することができる。

【0148】

【化26】



20

【0149】

上記のビニルスルホニルクロリド反応剤のハロゲンが臭素である場合は、C. S. Rondstedt, Jr. 及び P. K. Chang, J. Amer. Chem. Soc., 77, 1955, 6532-6540を参照。C. S. Rondstedt, Jr. による1-ブロモ-1-エチルスルホニルクロリドの製造は、J. Amer. Chem. Soc., 76, 1954, 1936-1929。

30

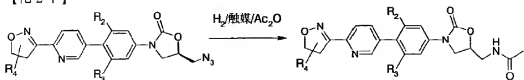
R<sub>1</sub> aが4-クロロ-1, 2, 3-トリアゾールである式(I)の化合物を形成する方法における1-クロロ-1-エチルスルホニルクロリドとアジド誘導体との付加環化反応は、0℃乃至100℃、好ましくは室温で、不活性溶媒(好ましくはクロロベンゼン、クロロホルムまたはジオキサン)中で、または好ましくは溶媒を使用せずに、行われる。

【0150】

(j) NHCOCH<sub>3</sub>であるR<sub>1</sub> aについて、式(I)の化合物は、先行技術に記載された慣用的方法によって製造することができる(例えば、Upjohn特許出願WO97/37980参照)。または、例えば以下の式。

【0151】

【化27】



40

【0152】

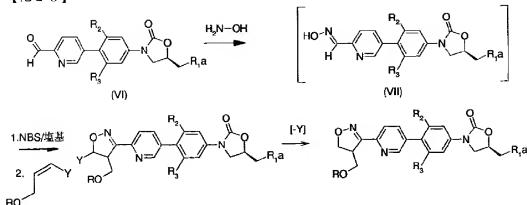
(k) C' 4上にあるR<sub>4</sub>について、適切に二置換されたオレフィンを使用することができる。そこで、Yは付加環化反応における位置選択性配向基(regioselective directing group)であり、その後の最終段階では除去される(例えば、Si(R)<sub>3</sub>)。例えばR<sub>4</sub>がアルコキシメチル残基である場合、Z-またはE

50

一型オレフィンを使用することができる。以下では、Z型で示してある。

【0153】

【化28】



10

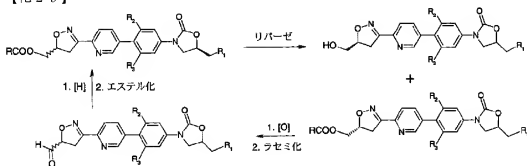
【0154】

(1) C4' または C5' での好ましい単一のヒドロキシアルキル R<sub>4</sub> エピマーへの他の経路は、プロキラル中心でのエステルラセミ混合物のエナンチオ選択的エステラーゼ加水分解を経る。ここで、望みでない異性体は再利用することができる。例えば：

【0155】

20

【化29】



30

【0156】

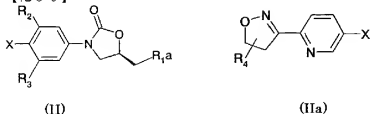
そして、その後、必要であれば、以下を行う：i) 任意の保護基の除去、ii) プロドラッグ（例えば、生体内で加水分解可能なエステル）の形成、及び/または、iii) 医薬的に受容可能な塩の形成。

【0157】

前記 (b) で使用される式 (II) 及び式 (IIa) の化合物の形成は：

【0158】

【化30】



40

【0159】

(ここで、Xは、独立に、パラジウム [0] カップリング反応において有用な脱離基であり、例えば、クロリド、ブロミド、ヨーゾド、トリフルオロメチルスルホニルオキシ、トリメチルスタニル、トリアルコキシシリルまたはボロン酸残基)、そのような形の化合物

50



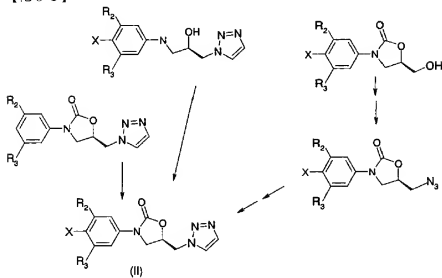
の組み立てに対して当該分野で既知の方法によって行うことができる。

【0160】

例えば、 $R_1$  aがトリアゾール環である場合、式(II)の化合物の3環系は、非置換トリアゾールについて以下に示すように、多くの異なった方法によって組み立てることができる。置換トリアゾール及び $R_1$  aの他の意味に対して、類似の方法を使用することができる。以下のスキームに示した式(II)のXは、3環系の組み立てを通して同一であってもよく、また、式(IIa)の化合物とのカップリング前の適当な時点で変化させられてもよい、ということが認識されるであろう。例えば、XがIまたはBrである式(II)の化合物を、Xがボロン酸またはボロン酸エステル、またはトリメチルスタニル誘導体である化合物に変換し、そして、適当な置換基X(例えばBrまたはI)を有する式(IIa)の化合物とカップリングさせることができる。一方、Xがボロン酸またはボロン酸エステル、またはトリメチルスタニル誘導体である式(IIa)の化合物を、Xが適切なハロ誘導体(例えばIまたはBr)である式(II)の化合物と反応させることもできる。

【0161】

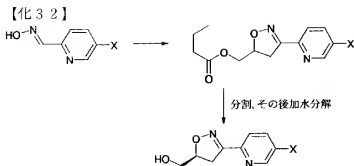
【化31】



【0162】

式(IIa)の化合物は、以下に示したオキシム置換ピリジン誘導体から誘導することができる。そこで、XはBrまたはIである。そのオキシム誘導体自体は、ハローピリジン誘導体よりアルデヒド-ハロピリジンを経て誘導することができる。イソオキサゾール環上の不斉中心は既存の方法、例えばエステル基の分割(例えば、選択性を達成するためにリパーゼ等の酵素を使用)、によって導入することができる。この方法は、以下にブチルエステルによって示している。しかしながら、他のアルキルエステルまたはアルキルエステルが使用できるということは認識されるであろう。そして、分割及び加水分解は、酵素触媒の選択的エステル加水分解によって段階で達成することができる。以下のスキームに示した式(IIa)のXは、2環系の組み立てを通して同一であってもよく、また、式(II)の化合物とのカップリング前の適当な時点で変化させられてもよい、ということも認識されるであろう。

【0163】



10

【0164】

Xがボロン酸またはボロン酸エステルである式 (I I) の化合物は新規であり、本発明の独立した態様を形成する。本発明のこの態様の特定の化合物は、 $R_2$  及び  $R_3$  が H 及び F から独立に選択され、 $R_1$  が

【0165】

【化 3 3】



【0166】

であり、そして  $R_1$  が水素、ハロゲン及び (1-4 C) アルキル、特に  $R_1$  が水素及び (1-4 C) アルキルから選択される、式 (I I) の化合物である。

20

Xがボロン酸またはボロン酸エステルである式 (I I a) の化合物は新規であり、本発明の独立した態様を形成する。本発明のこの態様の特定の化合物は、 $R_4$  がイソオキサゾリン環の C-4' または C-5' 上でのヒドロキシメチル置換基、特に  $R_4$  が C-5' 上での置換基である式 (I I a) の化合物であり、特に、単一の立体異性体である式 (I I a) の化合物である。

【0167】

“Xがボロン酸またはボロン酸エステルである”とは、Xが  $-B(OR^A)(OR^B)$  の基であることを意味すると理解されるべきである。ここで、 $R^A$  及び  $R^B$  は独立に、水素及び (1-4 C) アルキル基 (メチル、エチル及びイソプロピル等) から選択されるか、または、 $R^A$  及び  $R^B$  が一緒になってホウ素原子に結合した酸素原子間に2または3炭素の橋かけ (bridge) を形成し、それによって5-または6-員環をそれぞれ形成するか (ここで、2または3炭素の橋かけは1乃至4個のメチル基で置換されているもよく、例えば1, 1, 2, 2-テトラメチルエチレンの橋かけを形成する)、または、 $R^A$  及び  $R^B$  が一緒になって1, 2-フェニル基を形成する (これによってカテコールエステルを与える)。

30

【0168】

任意の保護基の除去、医薬的に受容可能な塩の形成、及び/または生体内で加水分解可能なエステルまたは他のプロドラッグの形成は、標準的な技術を使用する平均的有機化学者の技術に含まれている。さらに、これらの段階の詳細、例えば生体内で加水分解可能なエステルプロドラッグの製造は、例えば、エステルについての上述部分で提供されている。

40

【0169】

本発明の化合物の光学活性体が要求される場合、光学活性な出発物質 (例えば、適当な反応段階での不斉誘起によって形成できる) を使用して上記製造方法のいずれかを実施することによって、または、標準的方法を使用した化合物または中間体のラセミ体の分割によって、または、(生成している場合には) ジアステレオマーのクロマトグラフィー分割によって、光学活性体を得ることができる。酵素的技術もまた、光学活性化化合物及び/または中間体の製造にとって有用である。

50

## 【0170】

同様に、本発明の化合物の純粋な位置異性体が要求される場合、出発物質として純粋な位置異性体を使用して上記製造方法のいずれかを実施することによって、または、標準的方法を使用して中間体の位置異性体の混合物の分割によって、純粋な位置異性体を得ることができる。

## 【0171】

本発明のさらなる態様によれば、治療によってヒトまたは動物を処置する方法において使用するための本発明の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、が提供される。

## 【0172】

本発明のさらなる態様によれば、そのような治療を必要とするヒト等の温血動物において抗菌効果を生じさせるための方法であって、本発明の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、の有効量を前記動物に投与することを含む前記方法が提供される。

## 【0173】

本発明はまた、薬剤として使用するための本発明の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、を提供する。また、本発明は、ヒト等の温血動物に抗菌効果を生じさせるにおいて使用するための薬剤の製造における、本発明の化合物、またはその医薬的に受容可能な塩または生体内で加水分解可能なエステル、の使用を提供する。

## 【0174】

ヒトを含む哺乳動物の治療（予防を含む）処置、特に感染症の治療に対して、本発明の化合物、その生体内で加水分解可能なエステルまたはその医薬的に受容可能な塩（生体内で加水分解可能なエステルの医薬的に受容可能な塩を含む）（医薬組成物に関するこの製造の部において、以後、“この発明の化合物”という）を使用するために、一般に、標準的な医薬的方法に沿って、医薬組成物として製剤化される。

## 【0175】

従って、他の態様として、本発明は、本発明の化合物、その生体内で加水分解可能なエステルまたはその医薬的に受容可能な塩（生体内で加水分解可能なエステルの医薬的に受容可能な塩を含む）、及び医薬的に受容可能な希釈剤または担体（carrier）を含む医薬組成物を提供する。

## 【0176】

本発明の組成物は、経口使用に適した形態（例えば、錠剤、トローチ、ハードまたはソフトカプセル、水性または油性懸濁液、（脂質）エマルジョン、分散剤または顆粒、シロップまたはエリキシル剤）、局所使用に適した形態（例えば、クリーム、軟膏、ゲル、または水性または油性の溶液または懸濁液）、吸入法による投与に適した形態（例えば、微細粉末または液体エアロゾル）、ガス注入法による投与に適した形態（例えば、微細粉末）または非経口投与に適した形態（例えば、静脈内、皮下または筋肉内投与のための無菌水溶液または油性溶液、または直腸投与のための坐剤）、とすることができる。

## 【0177】

本発明の組成物は、当該分野でよく知られているように、慣用されている医薬用の賦形剤を使用して、慣用されている方法によって得ることができる。従って、経口使用が意図されている組成物では、例えば、一つ以上の着色剤、甘味剤、香料、及び／または防腐剤を含むことができる。

## 【0178】

錠剤製剤のための適切な医薬的に受容可能な賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤（例えば、ラクトース、炭酸ナトリウム、リン酸カルシウムまたは炭酸カルシウム等）、造粒剤及び崩壊剤（例えば、コーンスターチまたはアルゲニック酸（alginic acid））、

10

20

30

40

50

結合剤（例えば、デンプン等）、潤滑剤（例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルク等）、防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸プロピル等）、及び抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸等）を含む。錠剤製剤は被覆されなくてもよく、または、その崩壊及びその後の消化管での活性成分の吸収を調整するために、または、その安定性及び／または外観を改良するために被覆されてもよい。被覆には、当該分野でよく知られた慣用的な被覆剤及び手段を使用できる。

【0179】

経口使用のための組成物は、硬いゼラチンカプセル（hard gelatin capsule）の形態であることができ、そこでは活性成分が不活性な希釈剤（例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリオン等）と混合される。また、経口使用のための組成物は、軟らかいゼラチンカプセル（soft gelatin capsule）の形態であることができ、そこでは活性成分が水またはオイル（例えば、ビーナッツ油、流動パラフィンまたはオリーブ油等）と混合される。

【0180】

水性懸濁液は、通例、一つ以上の懸濁化剤（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカント及びアラビアゴム等）、分散剤または湿潤剤（例えば、レシチン、またはアルケンオキシドと脂肪酸との縮合物（例えば、ポリオキシエチレンステアレート）、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪酸アルコールとの縮合物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、または脂肪酸及びヘキシトール（hexitol）から誘導される部分的エステル体とエチレンオキシドとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、またはエチレンオキシドと長鎖脂肪酸アルコールとの縮合物（例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール）、または脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分的エステル体とエチレンオキシドとの縮合物（例えば、ポリオキシエチレンソルビトールモノオレエート）、または脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分的エステル体とエチレンオキシドとの縮合物（例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレエート））と共に、微細粉末状の活性成分を含む。水性懸濁液は、また、一つ以上の防腐剤（例えば、p-ヒドロキシ安息香酸エチルまたはp-ヒドロキシ安息香酸プロピル）、抗酸化剤（例えば、アスコルビン酸）、着色剤、香料及び／または甘味剤（例えば、ショ糖、サッカリンまたはアスパルテーム）を含んでいてもよい。

【0181】

オイル性懸濁液は、植物油（例えば、ラッカセイ油、オリーブ油、ゴマ油またはココナツ油等）または鉱物油（例えば、流動パラフィン等）に活性成分を懸濁させることによって調製することができる。オイル性懸濁液は、また、蜜ろう、固形パラフィンまたはセチルアルコール等の増粘剤を含むことができる。上述したような甘味剤及び香料は、口当たりのよい経口用製剤を提供するために添加することができる。これらの組成物は、アスコルビン酸等の抗酸化剤の添加によって保存することができる。

【0182】

水の添加によって水性懸濁液を製造することに適した分散粉末及び顆粒は、通例、分散剤または湿潤剤、懸濁化剤及び一つ以上の防腐剤と共に活性成分を含む。適切な分散剤または湿潤剤、及び懸濁化剤は、上述されたものによって例示されている。甘味剤、香料及び着色剤等の追加的な賦形剤を存在させることもできる。

【0183】

本発明の医薬組成物は、また、水中油エマルジョン（oil-in-water emulsion）の形態であってもよい。オイル相は植物油（例えば、オリーブ油またはラッカセイ油等）または鉱物油（例えば、流動パラフィン等）、またはこれらの混合物であることができる。適切な乳化剤は、例えば、天然由来のゴム（例えば、アラビアゴム及びトラガカント等）、天然由来のリン脂質（例えば、大豆レシチン等）、脂肪酸とヘキシトール無水物から誘導されるエステル体または部分的エステル体（例えば、ソルビタンモノ

オレエート)、及びそのような部分的エステル体とエチレンオキシドとの縮合物(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエート等)である。エマルジョンは、また、甘味剤、香料及び防腐剤を含むこともできる。

#### [0184]

シロップ及びエリキシル剤は、甘味剤(例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ソルビトール、アスパルテームまたはショ糖等)を用いて製剤することができる。また、シロップ及びエリキシル剤は、粘滑剤、防腐剤、香料及び/または着色剤を含むこともできる。

#### [0185]

本発明の医薬組成物はまた、無菌の注射可能な水性またはオイル性の懸濁液の形態であってよい。そして、このような懸濁液は、上述したような、適切な分散剤または湿潤剤、及び懸濁化剤の一つ以上を用いて、既存の方法に従って製剤することができる。無菌の注射可能な製剤は、また、非毒性の非経口投与的に受容可能な希釈剤または溶媒中での無菌の注射可能な溶液または懸濁液(例えば、1, 3-ブタンジオール溶液)であってもよい。

#### [0186]

静脈内に投与される医薬組成物は、有利に(例えば、安定性を向上させるために)、適切な殺菌剤、抗酸化剤または還元剤、または適切な金属イオン封鎖剤を含むことができる。

#### [0187]

吸入による投与のための組成物は、微細固体または液滴を含むエアロゾルとして活性成分を施すように手配された慣用的な加圧型エアロゾルの形態であってもよい。揮発性のフッ素化炭化水素または炭化水素等の従来のエアロゾル噴射剤を使用することができ、そして、エアロゾル装置は、活性成分の一定量が投薬されるように設定される。

#### [0188]

製剤に関するさらなる情報については、Comprehensive Medicinal Chemistry, Volume 5, Chapter 25.2 (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board, Pergamon Press 1990)を参照されたい。

#### [0189]

一つ以上の賦形剤と混合されて一つの投薬形態を作成するための活性成分の量は、それが処方される対象及び投与の経路に依存して変化するであろう。例えば、ヒトに対する経口投与を意図された製剤は、全組成の約5乃至約98質量%の範囲で変化する適当で都合のよい量の賦形剤と共に調合される、例えば、1mg乃至1gの活性成分を、通例、含むであろう。投薬単位形態(dosage unit form)は、一般に、約100mg乃至約1gの活性成分を含むであろう。投与の経路と用量についてのさらなる情報については、Comprehensive Medicinal Chemistry, Volume 5, Chapter 25.3 (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board, Pergamon Press 1990)を参照されたい。

#### [0190]

本発明の一つの適切な医薬組成物は、単位投与形態で経口投与に適した組成物であり、例えば、1mg乃至1g、好ましくは100mg乃至1gの本発明の化合物を含んでいる錠剤またはカプセルである。特に好ましくは、50mg乃至800mg、好ましくは100mg乃至500mgの本発明の化合物を含んでいる錠剤またはカプセルである。

#### [0191]

他の態様において、本発明の医薬組成物は、静脈内注射、皮下注射または筋肉内注射に適した組成物であり、例えば、0.1%w/v乃至50%w/v(1mg/ml乃至500mg/ml)の本発明の化合物を含んでいる注射である。

#### [0192]

各患者は、例えば、本発明の化合物を  $0.5 \text{ mg kg}^{-1}$  乃至  $20 \text{ mg kg}^{-1}$  の用量で、毎日の静脈内、皮下または筋肉内投与を受けることができ、また、組成物は、一日当り 1 乃至 4 回投与されることができる。他の実施態様において、本発明の化合物は  $5 \text{ mg kg}^{-1}$  乃至  $20 \text{ mg kg}^{-1}$  の一日用量で投与される。静脈内、皮下及び筋肉内投与は、ボラス注入法 (bolus injection) によって行うことができる。また、静脈内投与は、一定時間での持続注入によって行うこともできる。また、患者は、一日の非経口投与にほぼ等しい経口投与を受けることもでき、そして、医薬組成物は、一日当り 1 乃至 4 回投与されることができる。

#### 【0193】

本発明の化合物に加えて、本発明の医薬組成物は、臨床的に使用されている他の抗菌剤 (例えば、 $\beta$ -ラクタム、マクロライド、キノロンまたはアミノグリコシド) 及び/または抗感染剤 (例えば、抗真菌性トリアゾールまたはアムホテリシン) から選択される一つ以上の既存の薬剤を含むことができ (すなわち、共製剤 (co-formulation)、またはそのような一つ以上の既存の薬剤と共に投与 (co-administered) (同時に、連続してまたは別々に) することができる。これらはまた治療効果を広めるために、カルバペネム (例えば、メロペナムまたはイミペナム) を含むことができる。本発明の化合物は、また、殺菌性/浸透性-増強タンパク (bactericidal/permeability-increasing protein) (BPI) 生成物または排出ポンプ (efflux pump) 阻害剤と共製剤 (co-formulated) または共投与 (co-administered) することができ、それによってグラム陰性菌及び抗微生物剤に耐性の細菌に対する活性が改善される。本発明の化合物は、また、例えば、ビタミン B (ビタミン B2、ビタミン B6、ビタミン B12 及び葉酸) 等のビタミンと共製剤または共投与することができる。本発明の化合物はまた、シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害剤、特に COX-2 阻害剤、と製剤でき、または共投与することができる。

本発明の一つの態様において、本発明の化合物はグラム陽性菌に対して活性な抗菌剤と共製剤することができる。

#### 【0194】

本発明の他の態様において、本発明の化合物はグラム陰性菌に対して活性な抗菌剤と共製剤することができる。

本発明の他の態様において、本発明の化合物はグラム陽性菌に対して活性な抗菌剤と共投与することができる。

#### 【0195】

本発明の他の態様において、本発明の化合物はグラム陰性菌に対して活性な抗菌剤と共投与することができる。

前記の他の医薬組成物、製造方法、方法、使用、薬剤製造の形態において、この中で記載した本発明の化合物の別の好ましい実施態様を適用することができる。

#### 【0196】

##### 抗菌活性

本発明の医薬的に受容可能な化合物は、病原菌に対する活性のスクリーニングに使用される標準的なグラム陽性菌に対して、生体外 (in vitro) で、優れた活性スペクトルを持つ有用な抗菌剤である。特に、本発明の医薬的に受容可能な化合物は、ヘモフィルス (haemophilus) 菌株及びモラクセラ (moraxella) 菌株と共に、肺炎球菌、肺炎球菌、及びメチシリン耐性ブドウ球菌及びメチシリン耐性コアグラエ陰性ブドウ球菌に対する活性を示す。化合物の抗菌スペクトルと有効性は、標準試験系によって決定することができる。

#### 【0197】

本発明の化合物の (抗菌) 特性は、慣用的試験 (例えば、標準的技術を用いて温血哺乳動物に化合物を経口投与及び/または静脈内投与することによって) によって生体内 (in vivo) で明らかにし、そして評価することもできる。

【0198】

以下の結果は、標準的な生体外 (in vitro) 試験系によって得られた。活性は、 $10^4$  CFU/スポットの接種サイズ (inoculum size) を用いた寒天希釈技術によって決定された最小阻害濃度 (MIC) に関して記載されている。典型的に、化合物は0.01乃至256  $\mu$ g/mlの範囲の活性である。

【0199】

$10^4$  CFU/スポットの接種及び37℃24時間の培養 (メチシリン耐性の発現に対する標準的な試験条件)、を使用して、寒天上でブドウ球菌の試験を行った。

$10^4$  CFU/スポットの接種及び5%二酸化炭素雰囲気下37℃48時間の培養の条件下で、5%の馬の脱繊維素血液が補充された寒天上で連鎖球菌及び肺炎球菌の試験を行った。血液はいくつかの試験生物の成長に必要とされる。ヘミン及びNADで補充された Mueller-Hinton 培養液中、 $5 \times 10^4$  CFU/ウェルの接種、37℃で24時間好気的に培養、によって、選択性グラム陰性菌の試験が行われた。

【0200】

例えば、実施例1の化合物に対して以下の結果が得られた：

生物		MIC ( $\mu$ g/ml)
黄色ブドウ球菌：	MSQS	0.25
	MRQR	0.5
肺炎連鎖球菌		0.02
インフルエンザ菌		4
カタラリス菌		0.5

MSQS=メチシリン感受性及びキノロン感受性

MRQR=メチシリン耐性及びキノロン耐性

Biochem. Biophys. Res. Commun. 1991, 181, 1084-1088に記載されているように、酵母中で発現されたヒト肝臓酵素に基づいて、標準的生体外 (in vitro) 評価を用いて、MAO-Aに対する本発明の化合物の活性の試験が行われた。そのような評価においてKi値が測定され、実施例1の化合物は20  $\mu$ MのKi値を示した。

【0201】

以下に記載されているある種の中間体及び/または参照例は本発明の範囲内であり、そして、それらもまた、有用な活性を有していることがあり、本発明のさらなる態様として提供される。

【0202】

本発明を以下の実施例によって説明するが、それに限定されるものではない。その実施例において、特に言及しない限り以下の通りである。

(i) エバポレーションは減圧下、ロータリーエバポレーションによって行われた。そして、処理は、ろ過によって固体残渣を除去した後で行われた。

【0203】

(ii) 操作は室温、典型的には18-26℃で行われた。また、特に言及しておらず、または、当業者が不活性雰囲気下で行うであろう場合でない限り、空気を排除することなく操作を行った。

【0204】

(iii) カラムクロマトグラフィー (フラッシュ法による) は化合物を精製するために使用され、そして、特に言及しない限り、Merck Kieselgel シリカ (Art. 9385) を用いて行った。

【0205】

(iv) 収率は単に説明のために与えられており、必ずしも達成できる最大値ではない

。  
【0206】

(v) 本発明の最終生成物の構造は、通例、NMR及びマスペクトルによって確認された〔プロトン磁気共鳴スペクトルはDMSO-d<sub>6</sub>中で、特に言及しない限り、300 MHzの磁場強度で操作されるBruker DRX-300分光計または500 MHzの磁場強度で操作されるBruker DRX-500分光計を使用して測定された。化学シフトは内部標準のテトラメチルシランから低磁場の百万分の一単位で示されている(δスケール)。ピーク多重度は以下で示される: s、一重線; d、二重線; ABまたはdd、二重の二重線(doublet of doublets); dt、二重の三重線(doublet of triplets); dm、二重の多重線(doublet of multiplets); t、三重線; m、多重線; br、ブロード。高速原子衝突(FAB)マスペクトルデータは、通例、エレクトロスプレーによるPlatformスペクトロメーター(Micromassより供給される)を使用することによって得た。そして適当な正イオンデータまたは負イオンデータが集められた。〕。Perkin Elmer Polarimeter 341を使用し、メタノール中の7.6 mM溶液について、20℃、589 nmで旋光度が測定された。

【0207】

(vi) 各中間体は、引き続き段階において必要とされる水準で精製され、その構造が正しいことを確認するに十分な程度で特徴付けられた。純度はHPLC、TLCまたはNMRで評価され、同一性は赤外分光法(IR)、マスペクトルまたはNMRスペクトルによって、必要に応じて行われた。

【0208】

(vii) 以下の略語が使用される: DMFはN,N-ジメチルホルムアミド; DMAはN,N-ジメチルアセタミド; TLCは薄層クロマトグラフィー; HPLCは高压液体クロマトグラフィー; MPLCは中圧液体クロマトグラフィー; DMSOはジメチルスルホキシド; CDCI<sub>3</sub>は重水素化クロロホルム; MSはマスペクトル; ESPはエレクトロスプレー; EIは電子衝撃; CIは化学イオン化; APCIは大気圧化学イオン化; EtOAcは酢酸エチル; Et<sub>2</sub>Oはジエチルエーテル; MeOHはメタノール; ホスホリルは(HO)<sub>2</sub>-P(O)-O-; ホスフィリルは(HO)<sub>2</sub>-P-O-; 漂白液(Bleach)は“Clorox” 6.15%次亜塩素酸ナトリウム。

【0209】

(viii) 温度は℃で提示される。

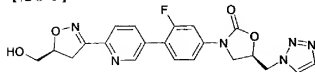
【0210】

実施例

実施例1: (5R)-3-(3-フルオロ-4-16-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル)フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0211】

【化34】



【0212】

DMF (7 ml) 及び水 (1 ml) 中で、[(5S)-3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メタノール (中間体11、0.277 g、1.08 mmol)、(5R)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-(1H



－1, 2, 3-トリアゾール－1-イルメチル)－1, 3-オキサゾリジン－2-オン (中間体7, 0.35 g, 0.9 mmol)、炭酸カリウム (0.622 g, 4.5 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (0.1 g, 0.09 mmol) を混合し、懸濁した。その混合物を75℃で2時間加熱し、その後、冷水 (30 ml) に注入した。生じた固体を集め、水ですすぎ、そしてジクロロメタン (2 x 10 ml) で洗浄した。そして、その固体を温トリフルオロエタノール (2 ml) に溶解し、ジクロロメタン中の8%メタノールで溶離するカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として表題化合物を得た (0.193 g)。

【0213】

MS (ESP):  $C_{11}H_9FN_3O_4$  について 439.22 (M+1)

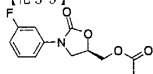
NMR (300MHz) (DMSO- $d_6$ ) d: 3.36 – 3.58 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.78 (s, 1H).

【0214】

中間体1: 酢酸 (5R)－3－(3-フルオロフェニル)－2-オキソオキサゾリジン－5-イルメチルエステル

【0215】

【化35】



【0216】

窒素雰囲気下、(5R)－3－(3-フルオロフェニル)－5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン－2-オン (40 g, 0.189 mol, Upjohn WO 94-13649 参照) を乾燥ジクロロメタン (400 ml) に攪拌して懸濁した。トリエチルアミン (21 g, 0.208 mol) 及び4-ジメチルアミノピリジン (0.6 g, 4.9 mmol) を加え、続いて、無水酢酸 (20.3 g, 0.199 mol) を30分で滴下し、そして、室温で18時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (250 ml) を加え、有機層を分離し、2%リン酸二水素ナトリウムで洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、ろ過し、エバポレートして、オイルとして目的物 (49.6 g) を得た。

【0217】

MS (ESP):  $C_{12}H_9FNO_4$  について 254 (M+)

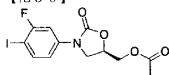
NMR (300MHz) ( $CDCl_3$ ) : 2.02 (s, 3H); 3.84 (dd, 1H); 4.16 (t, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.32 (dd, 1H); 4.95 (m, 1H); 6.95 (td, 1H); 7.32 (d, 1H); 7.43 (t, 1H); 7.51 (d, 1H).

【0218】

中間体2: 酢酸 (5R)－3－(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)－2-オキソオキサゾリジン－5-イルメチルエステル

【0219】

【化36】



【0220】

窒素雰囲気下、酢酸 (5R)－3－(3-フルオロフェニル)－2-オキソオキサゾ

リジン-5-イルメチルエステル(中間体1、15.2g、60mmol)をクロロホルム(100ml)及びアセトニトリル(100ml)の混合物に溶解し、トリフルオロ酢酸銀(16.96g、77mmol)を加えた。激しく搅拌しながら、ヨウ素(18.07g、71mmol)を少しずつ30分間に加え、その後、室温で18時間搅拌した。反応が完結していなかったので、さらにトリフルオロ酢酸銀(2.64g、12mmol)を加え、室温で18時間搅拌を続けた。ろ過後、混合物をチオ硫酸ナトリウム(3%、200ml)及びジクロロメタン(200ml)に加え、有機層を分離し、チオ硫酸ナトリウム(200ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(200ml)及びブライン(200ml)で洗浄し、乾燥し(硫酸マグネシウム)、ろ過し、エバポレートした。粗生成物をイソヘキサン(100ml)に懸濁させ、茶色の不純物を溶解するのに十分なジエチルエーテルを加えて1時間搅拌した。ろ過し、クリーム色固体として目的物(24.3g)を得た。

【0221】

MS (ESP):  $C_{12}H_{14}FNO_4$  について 380 (MH<sup>+</sup>)

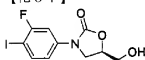
NMR (300MHz) (DMSO- $d_6$ ) : 2.03 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.15 (t, 1H); 4.24 (dd, 1H); 4.30 (dd, 1H); 4.94 (m, 1H); 7.19 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H) ; 7.84 (t, 1H).

【0222】

中間体3 : (5R) - 3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 5-ヒドロキシメチルオキサゾリジン-2-オン

【0223】

【化37】



【0224】

メタノール(800ml)及びジクロロメタン(240ml)の混合物中、酢酸(5R) - 3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 2-オキソ-オキサゾリジン-5-イルメチルエステル(中間体2、30g、79mmol)を、室温で25分間、炭酸カリウム(16.4g、0.119mmol)で処理し、その後、すぐに酢酸(10ml)及び水(500ml)の添加によって中和した。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、ジクロロメタン(1.2L)に溶解させた。その溶液を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、乾燥した(硫酸マグネシウム)。ろ過及びエバポレーションによって目的物(23g)を得た。

【0225】

MS (ESP):  $C_{10}H_9FINO_3$  について 338 (MH<sup>+</sup>)

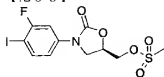
NMR (300MHz) (DMSO- $d_6$ ) : 3.53 (m, 1H); 3.67 (m, 1H); 3.82 (dd, 1H); 4.07 (t, 1H); 4.70 (m, 1H); 5.20 (t, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.81 (t, 1H).

【0226】

中間体4 : [(5R) - 3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル] メチルメタンсульホネート

【0227】

【化38】



【0228】

(5R) - 3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 1,3-オキサゾリジン-2-オン(中間体3、25.0g、74.2mmol)をジク

ロクロメタン (250 ml) 中、0℃で攪拌した。トリエチルアミン (10.5 g, 104 mmol) を加え、続いてメタンスルホニルクロリド (11.2 g, 89.0 mmol) を加え、そしてゆっくりと室温に昇温させながら一晩攪拌した。その黄色溶液を炭酸水素ナトリウムで希釈し、化合物をジクロロメタン (3 x 250 ml) で抽出した。有機層を乾燥し (硫酸マグネシウム)、ろ過し、濃縮して、淡黄色固体として目的物 (30.3 g) を得た。

【0229】

MS (ESP):  $C_{13}H_{11}FINO_2S$  について 416 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.24 (s, 3H); 3.82 (dd, 1H); 4.17 (t, 1H); 4.43-4.52 (m, 2H); 4.99-5.03 (m, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.55 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H).

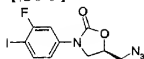
10

【0230】

中間体5: (5R)-5-(アジドメチル)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0231】

【化39】



【0232】

20

[(5R)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチルメタンスルホネート (中間体4, 6.14 g, 14.7 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解した。アジ化ナトリウム (1.92 g, 29.6 mmol) を加え、75℃で一晩攪拌した。その黄色混合物を半飽和炭酸水素ナトリウム溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で三回洗浄し、乾燥し (硫酸マグネシウム)、ろ過し、濃縮して、黄色固体として表題化合物 (4.72 g) を得た。

【0233】

MS (ESP):  $C_{10}H_6FIN_3O_2$  について 363 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.72-3.82 (m, 3H); 4.14 (t, 1H); 4.89-4.94 (m, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.57 (dd, 1H); 7.83 (t, 1H).

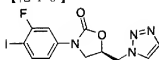
30

【0234】

中間体6: (5R)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0235】

【化40】



40

【0236】

(5R)-5-(アジドメチル)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (中間体5, 30.3 g, 72.9 mmol) を1,4-ジオキサン中で攪拌した。ビスクロ [2, 2, 1] ヘプター-2, 5-ジエン (40.3 g, 437 mmol) を加え、一晩100℃に加熱した。得られた茶色の混合物をろ過し、淡茶色固体として目的物 (14.8 g) を得た。

【0237】

MS (ESP):  $C_{12}H_6O_2FIN_4$  について 389 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>): 3.90 (dd, 1H); 4.23 (t, 1H); 4.84 (d, 2H); 5.11-5.18 (m, 1H); 7.14 (dd, 1H); 7.49 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.82 (t, 1H); 8.17 (s, 1H).

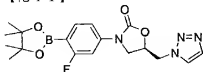
50

【0238】

中間体7: (5R)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0239】

【化41】



10

【0240】

(5R)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (中間体6、2g、5.15mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン(2.62g、10.3mmol)、酢酸カリウム(2.5g、25.5mmol)及び1,1'-[ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)ジクロロメタン錯体(0.38g、0.52mmol)をDMSO(15ml)に懸濁した。その混合物を80℃で40分間加熱し、透明黒色溶液を得た。酢酸エチル(150ml)を加え、その混合物をセライトを通してろ過し、飽和NaCl(2×100ml)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレートした。暗色残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ヘキサン中の40%から100%酢酸エチル、引き続いて酢酸エチル中の1%から5%アセトニトリル)で精製し、結晶性褐色固体として生成物(1.97g、9.8%)を得た(注意-強く着色した不純物が生成物の前に溶離するので、生成物を得るには伸ばされた溶離が必要である)。

20

【0241】

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.28(s, 12H), 3.91(dd, 1H); 4.23(t, 1H); 4.83(d, 2H); 5.14(m, 1H); 7.27(dd, 1H); 7.37(dd, 1H); 7.62(t, 1H); 7.75(s, 1H); 8.16(s, 1H)。

【0242】

もう一つの方法:

30

(5R)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(中間体6、5g、12.9mmol)、ピナコールボラン(2.9ml、20mmol)、トリエチルアミン(5.4ml、3.9mmol)及びトランス-ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.92g、1.3mmol)をジオキサン(70ml)に溶解した。その混合物を100℃で90分間加熱し黒色溶液を得た。その溶液を濃縮し、酢酸エチルに溶解し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレートした。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、1%トリエチルアミンを含むジクロロメタン中の0%から5%メタノール)で精製し、淡茶色固体として生成物(3.1g)を得た。

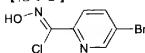
40

【0243】

中間体8: 5-ブプロモ-N-ヒドロキシピリジン-2-カルボキシイミドイルクロリド

【0244】

【化42】



【0245】

5-ブプロモピリジン-2-カルボアルデヒドオキシム(4.9.5g、24.6.3mmol)をDMF(150ml)に溶解後、N-クロロスクシンイミド(3.9.5g、29.5

50

、5 mmol)を加えた。その溶液にHClガスを20秒間泡立てて反応を開始させ、その後1時間撹拌した。そして、それを蒸留水(1 L)に注ぎ、減圧ろ過によって沈殿物を集めた。ろ過ケーキを蒸留水(2 x 500 ml)で洗浄し、減圧下(-30インチHg)60℃で一晩乾燥させ、白色粉末として生成物(55 g)を得た。

【0246】

<sup>1</sup>H-NMR(300MHz)(CDCl<sub>3</sub>) d: 7.73 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.73 (s, 1H); 12.74 (s, 1H).

【0247】

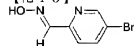
注意: 催涙物質

中間体8a: 5-ブロモビリジシン-2-カルボアルデヒドオキシム

10

【0248】

【化43】



【0249】

5-ブロモビリジシン-2-カルボアルデヒド(X. Wang et al, Tetrahedron Letters, 41(2000), 4335-4338)(60 g, 322 mmol)をメタノール(700 ml)に加え、その後、水(700 ml)を加え、引き続きヒドロキシルアミン塩酸塩(28 g, 403 mmol)を添加した。水(200 ml)中の炭酸ナトリウム(20.5 g, 193.2 mmol)を加え、30分間撹拌した。水(500 ml)を加え、沈殿物をろ過し、水(2 x 300 ml)で洗浄し、目的物(60 g)を得た。

20

【0250】

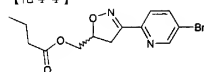
NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) d: 7.75 (d, 1H); 8.09 (t, 2H), 8.72 (s, 1H); 11.84 (s, 1H).

【0251】

中間体9: [3-(5-ブロモビリジシン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチルブチレート

【0252】

【化44】



30

【0253】

5-ブロモ-N-ヒドロキシビリジシン-2-カルボキシイミドイルクロリド(中間体8、46 g, 195.7 mmol)をEtOAc(200 ml)に加え、次いで、アリルブチレート(145 ml, 1020.4 mmol)を加え、その溶液を0℃に冷却した。EtOAc(100 ml)中のトリエチルアミン(30 ml, 215.8 mmol)を1時間で滴下した。その後、0℃で1時間撹拌し、EtOAc(1 L)を加えた。沈殿物を減圧ろ過で除去し、ろ過液を減圧下で濃縮し生成物(65 g)を得た。

40

【0254】

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-d<sub>6</sub>) d: 0.81 (t, 3H); 1.43 (m, 2H); 2.24 (t, 2H); 3.21 (dd, 1H); 3.54 (dd, 1H); 4.13 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 5.01 (m, 1H); 7.85 (dd, 1H); 8.12 (dd, 1H); 8.81 (d, 1H).

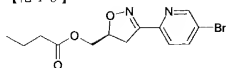
【0255】

中間体10: [1-(5S)-3-(5-ブロモビリジシン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチルブチレート

【0256】

50

【化45】



【0257】

Chem. Lett., 1993, p. 1847との比較に基づいて (+) 異性体が (5S) と帰属される。

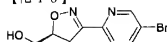
ラセミ体の [3-(5-ブプロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル] メチルブチレート (中間体9, 80 g, 0.244 mol) をアセトン (4 L) に溶解し、激しく攪拌しながら 0.1 M リン酸カリウム緩衝液 (pH ~ 7) (4 L) を加えて透明黄色溶液を得た。PS-リパーゼ (1.45 g, Sigma cat no. L-9156) を加え、その混合物を42時間、室温で穏やかに攪拌した。その溶液を3等分 (~2.6 L) し、それぞれをジクロロメタン (2 x 1 L) で抽出し、有機層を合わせて硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレートした。未反応の [ (5S)-3-(5-ブプロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル] メチルブチレートをフラッシュカラムクロマトグラフィー (9:1 ヘキサン:酢酸エチル) を使用し、透明黄色オイルとして単離した (3.6, 4 g, 4.5, 5%)。

【0258】

中間体11: [ (5S)-3-(5-ブプロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル] メタノール

【0259】

【化46】



【0260】

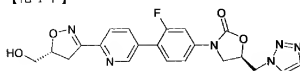
[ (5S)-3-(5-ブプロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル] メチルブチレート (中間体10, 16.88 g, 0.051 mol) をメタノール (110 ml) に溶解した。50%水酸化ナトリウム水溶液 (3.6 ml, 0.068 mol) を添加した。その溶液を室温で15分間攪拌し、1 M HCl (75 ml) を加え、そして、全体積が ~100 ml となるまで減圧下で濃縮した。水 (~50 ml) を加え、白色沈殿物を集め、水で洗浄した。ろ過液を酢酸エチルで二回抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレートした。固体残流を集め、10:1 ヘキサン:酢酸エチルで洗浄し、最初の沈殿物と合わせた後、減圧下で乾燥して白色結晶性固体として表題化合物 (12.3 g, 93%) を得た。キラルHPLC分析は、存在している (-) 異性体が0.5%より少ないことを示した。[α]<sub>D</sub> = +13.9 (メタノール中 c = 0.01 g/ml)。

【0261】

実施例2: (5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[ (5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0262】

【化47】



【0263】

DMF (7 ml) 及び水 (1 ml) 中で、[(5R)-3-(5-ブプロモピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] メタノール (中間体12、0.139 g、0.54 mmol)、(5R)-3-[3-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル]-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (中間体7、0.2 g、0.514 mmol)、炭酸カリウム (0.355 g、2.57 mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (0.059 g、0.05 mmol) を混合し、懸濁した。その混合物を75℃で2時間加熱し、その後、冷水 (30 ml) に注入した。生じた固体を集め、水ですすぎ、そしてジクロロメタン (2 x 10 ml) で洗浄した。そして、その固体をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の5% DMF で溶離する) で精製し、白色固体として表題化合物を得た (0.125 g)。

【0264】

MS (ESP):  $C_{21}H_{19}FN_6O_4$  について439.22 (M+1)

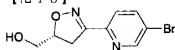
$^1H$ -NMR (300 MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.36 - 3.58 (m, 4H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.78 (s, 1H)。

【0265】

中間体12: [(5R)-3-(5-ブプロモピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] メタノール

【0266】

【化48】



【0267】

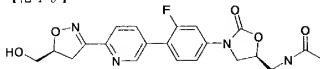
(R, S)-[3-(5-ブプロモピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] メタノール (中間体9の加水分解で製造された、3.1 g) を温メタノール (25 ml) に溶解し、そして、キラルカラム (Chiral Pak AS、ヘキサン中の30% イソプロパノールで溶離する) によって分割した。カラムから最初に溶離する表題化合物 [(−) 異性体、1.5 g] が (+) 異性体 (第二のピーク、1.18 g) と共に得られた。キラルHPLC分析は、存在している (+) 異性体が2%より少ないことを示した。[ $\alpha$ ]<sub>D</sub> = −12.5° (メタノール中 c = 0.0076 g/ml)。

【0268】

実施例3: N-[[(5S)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-2-オキソ-1, 3-オキサゾリジン-5-イル]メチル]アセトアミド

【0269】

【化49】



【0270】

DMF (7 ml) 及び水 (1 ml) 中で、[(5S)-3-(5-ブプロモピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] メタノール (中間体11、0

5 g、1.95 mmol)、炭酸カリウム (0.622 g、4.5 mmol)、N-(1-(5S)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イルメチル)アセトアミド (中間体13、0.736 g、1.95 mmol) 及びテトラリス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (0.225 g、0.195 mmol) を混合し、懸濁した。その混合物を75℃で2時間加熱し、その後、冷水 (30 ml) に注入した。生じた固体を集め、水ですすぎ、そしてジクロロメタンで洗浄した。そして、減圧下で乾燥し、表題化合物 (0.407 g) を得た。

【0271】

MS (ESP):  $C_{11}H_{12}FN_2O_3$  について 429.31 (M+1)

NMR(300MHz)(DMSO- $d_6$ ) d: 1.82 (s, 3H); 3.3 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 3.80 (dd, 1H); 4.21 (t, 1H); 4.78 (m, 2H); 5.02 (t, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.21 (t, 1H); 8.78 (s, 1H).

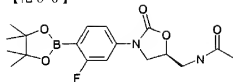
【0272】

実施例3の出発物質は以下によって製造された:

中間体13: N-(1-(5S)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イルメチル)アセトアミド

【0273】

【化50】



【0274】

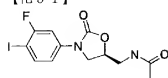
N-(1-[1-(5S)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチルアセトアミド (中間体14、1.0 g、2.65 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (1.68 g、6.6 mmol)、酢酸カリウム (0.9 g、9.27 mmol) 及び 1,1'-[ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (0.194 g、0.265 mmol) を DMSO (10 ml) に懸濁した。その混合物を80℃で90分間加熱し、透明黒色溶液を得た。室温に冷却後、酢酸エチル (150 ml) を加え、その混合物をセライトを通してろ過し、飽和 NaCl (2 x 100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して乾固させた。暗色残渣をジクロロメタン (5 ml) に溶解し、次いでヘキサン (20 ml) をゆっくりと加えた。生じた沈殿物をろ過し、ヘキサン中の5%ジクロロメタンで洗浄し、目的物 (0.99 g) を得た。そして、それ以上精製することなく、中間体として直接使用した。

【0275】

中間体14: N-(1-[1-(5S)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチルアセトアミド

【0276】

【化51】



【0277】

(5R)-5-(アジドメチル)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-1,



3-オキサゾリジン-2-オン (中間体5、5.00g、0.014mol) をチオ酢酸 (10ml) に懸濁し、その溶液を窒素雰囲気下、室温で約16時間搅拌した。得られた懸濁液を減圧下で濃縮した。粗生成物をメタノール/アセトンで結晶化させ、そしてさらにクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタンを使用) で精製して白色固体として表題化合物3.71gを得た。

【0278】

MS (ESP):  $C_{12}H_{11}FIN_2O_3$  について 379 (MH<sup>+</sup>)

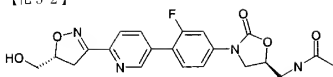
<sup>1</sup>H-NMR (500MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.86 (s, 3H); 3.45 (t, 2H); 3.76 (dd, 1H); 4.14 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 7.22 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.87 (t, 1H); 8.28 (t, 1H).

【0279】

実施例4: N-[(5S)-3-(3-フルオロ-4-[(5R)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル)フェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチルアセトアミド

【0280】

【化52】



【0281】

DMF (7ml) 及び水 (1ml) 中で、[(5R)-3-(5-プロモピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メタノール (中間体12、0.5g、1.95mmol)、(0.35g、0.9mmol)、炭酸カリウム (0.622g、4.5mmol)、N-[(5S)-3-[3-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]-2-オキソ-1,3-オキサゾリジン-5-イル]メチルアセトアミド (中間体13、0.736g、1.95mmol) 及びテトラキス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (0.225g、0.195mmol) を混合し、懸濁した。その混合物を75℃で2時間加熱し、その後、冷水 (30ml) に注入した。生じた固体を集め、水ですすぎ、そしてジクロロメタンで洗浄した。そして、減圧下で乾燥し、表題化合物 (0.42g) を得た。

【0282】

MS (ESP):  $C_{21}H_{21}FN_4O_3$  について 429.31 (M+1)

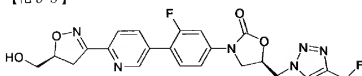
<sup>1</sup>H-NMR (300MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>): 1.82 (s, 3H); 3.3 (m, 2H); 3.41 (m, 2H); 3.55 (m, 2H); 3.80 (dd, 1H); 4.21 (t, 1H); 4.78 (m, 2H); 5.02 (t, 1H); 7.43 (dd, 1H); 7.61 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.21 (t, 1H); 8.78 (s, 1H).

【0283】

実施例5: (5R)-3-(3-フルオロ-4-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル)フェニル)-5-[(4-フルオロメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]メチル-1,3-オキサゾリジン-2-オン

【0284】

【化53】



【0285】

10

20

30

40

50

[ (5S) - 3 - (5-ブプロモピリジン-2-イル) - 4, 5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル] メタノール (中間体11, 1.075 g, 4.18 mmol)、(5R) - 5 - [4 - (フルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] メチル - 3 - [3-フルオロ-4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル) フェニル] - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (中間体15, 1.6 g, 3.80 mmol)、炭酸カリウム (2.6 g, 1.9 mmol)、及びテトラリス (トリフェニルホスフィノ) パラジウム (0) (0.44 g, 0.38 mmol) をDMF (25 ml) 及び水 (2.5 ml) に懸濁した。その混合物を80℃で2時間加熱し、その後、冷水 (100 ml) に注入した。生じた固体を集め、水ですすぎ、そしてジクロロメタン (2 x 10 ml) で洗浄した。そして、その固体を湿トリフルオロエタノール (6 ml) に溶解し、ジクロロメタン中の8%メタノールで溶解するカラムクロマトグラフィーで精製し、白色固体として表題化合物を得た (1.36 g)。

【0286】

MS (ESP):  $C_{22}H_{26}F_2N_6O_4$  について 471.15 (M+)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz) (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.40 (m, 2H); 3.53 (m, 2H); 3.95 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.78 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (t, 1H); 5.18 (m, 1H); 5.50 (d, 2H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 8.0 (重なりm, 2H); 8.41 (s, br, 1H); 8.85 (s, 1H)。

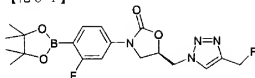
【0287】

実施例5の出発物質は以下によって製造された：

中間体15：(5R) - 5 - [4 - (フルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] メチル - 3 - [3-フルオロ-4 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル) フェニル] - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【0288】

【化54】



【0289】

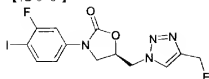
(5R) - 3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 5 - [4 - (フルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] メチル - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (中間体16, 4.0 g, 9.5 mmol)、ビス (ピナコラート) ジボロン (6.0 g, 2.375 mmol)、酢酸カリウム (3.24 g, 3.325 mmol) 及び1, 1' - [ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (0.695 g, 0.95 mmol) をDMSO (25 ml) に懸濁した。その混合物を80℃で90分間加熱し、透明黒色溶液を得た。室温に冷却後、酢酸エチル (250 ml) を加え、その混合物をセライトを通してろ過し、飽和NaCl (2 x 100 ml) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して乾固させた。暗色残渣をジクロロメタン (30 ml) に溶解し、次いでヘキサン (100 ml) をゆっくりと加えた。生じた沈殿物をろ過し、ヘキサン中の5%ジクロロメタンで洗浄し、目的物 (2.73 g) を得た。そして、それ以上精製することなく、中間体として直接使用した。

【0290】

中間体16：(5R) - 3 - (3-フルオロ-4-ヨードフェニル) - 5 - [4 - (フルオロメチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル] メチル - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【0291】

【化55】



【0292】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-[(4-ブロモメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル]オキサゾリジン-2-オン (中間体17、6.94 g、14.4 mmol) をアセトニトリル (250 mL) 及び水 (1.5 mL) に溶解／懸濁させた。フッ化カリウム (4.19 g、72.1 mmol) を加え、次いで1-ブチル-3-メチルイミダゾリウムテトラフルオロボレート (18.4 mL) を加え、そしてその溶液を90℃で一晩加熱した。酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥した。クロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル使用) により、オフホワイト (off-white) 固体として表題化合物2.7 g (45%) を得た。

【0293】

MS (ESP):  $C_{13}H_{11}F_2IN_3O_2$  について421.34 (MH<sup>+</sup>)

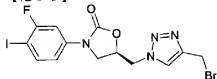
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.88 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.84 (m, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.45 (d, 2H, J<sub>H,F</sub> = 52 Hz); 7.14 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.34 (d, 1H)

【0294】

中間体17: (5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-[(4-ブロモメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル]オキサゾリジン-2-オン

【0295】

【化56】



【0296】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-[(4-ヒドロキシメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル]オキサゾリジン-2-オン (中間体18、14.7 g、35.1 mmol) をジクロロメタン (1 L) に懸濁した。四臭化炭素 (12.16 g、36.7 mmol) を加えた後0℃に冷却し、次いでトリフェニルホスフィン (12.34 g、61.2 mmol) を加えた。その混合物を0℃で30分間攪拌後、室温で一晩攪拌した。後処理のため、反応混合物をシリカゲルカラムに適用し、ヘキサン／酢酸エチル (1:1) で溶離し、次いで酢酸エチル／メタノール (95:5) で溶離した。生成物を含む部分を集め、酢酸エチルから再結晶し、無色固体として表題化合物14 g を得た。

【0297】

MS (ESP):  $C_{13}H_{11}BrFIN_3O_2$  について482.69 (MH<sup>+</sup> for Br<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>)δ: 3.87 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.74 (s, 2H); 4.81 (m, 2H); 5.12 (m, 1H); 7.14 (m, 1H); 7.49 (m, 1H); 7.81 (m, 1H); 8.22 (d, 1H).

【0298】

中間体18: (5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-5-[(4-ヒドロキシメチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル]オキサゾリジン-2-オン

10

20

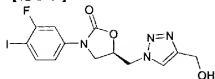
30

40

50

【0299】

【化57】



【0300】

(5R)-5-(アジドメチル)-3-(3-フルオロ-4-ヨードフェニル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (中間体5、10g、28mmol) をアセトニトリル (80mL) に溶解した。プロパルギルアルコール (3.2mL、56mmol)、次いで CuI (526mg、2.8mmol) を加え、一晚撹拌した。凝固した反応混合物を酢酸エチル/アセトニトリルで抽出し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下、溶媒をエバポレーションし、12.3gの粗生成物 (定量的) を得た。

【0301】

MS (ESP):  $C_{13}H_9FIN_3O_3$  について 419.13 (MH<sup>+</sup>)

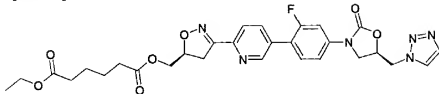
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.88 (dd, 1H); 4.23 (dd, 1H); 4.51 (d, 2H); 4.80 (m, 2H); 5.14 (m, 1H); 5.22 (dd, 1H); 7.16 (m, 1H); 7.51 (m, 1H); 7.83 (m, 1H); 8.01 (d, 1H).

【0302】

実施例6: エチル [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル}フェニル)ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルヘキサノジオエート

【0303】

【化58】



【0304】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例1、0.25g、0.57mmol)、アジピン酸モノエチルエステル (0.25g、1.44mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.02g、0.16mmol) 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩を DMF (4mL) 中で混合した。懸濁液を室温で1時間撹拌し、透明溶液を得た。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中0.5%から10%メタノール) で精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルを使用した粉砕 (trituration) によって白色粉末として表題化合物 (0.275g) を得た。融点 88℃。

【0305】

MS (ESP):  $C_{39}H_{31}FN_9O_6$  について 595 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.13 (t, 3H); 1.48 (m, 4H); 2.20 (bt, 2H); 2.31 (bt, 2H); 3.28 (m, 2H); 3.58 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.01 (q, 2H); 4.15 (dd, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.32 (d, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd,

1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

【0306】

実施例6は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

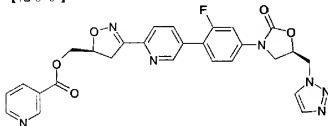
【0307】

実施例7: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチルニコチネート

10

【0308】

【化59】



20

【0309】

(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-4-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例1、200mg、0.46mM)、ニコチノイルクロリド塩酸塩 (175mg、0.98mM)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (DMA P、20mg、0.17mM) をフラスコに加えた。無水ジメチルホルムアミド (2mL) 及び無水ピリジン (2mL) を加え、懸濁液を16時間撹拌した。撹拌中に透明溶液となった。500mgのシリカゲルを加え、溶媒をエバポレートした。残渣をジクロロメタン中のメタノール勾配 (1-20%) で分離するシリカゲルのクロマトグラフィーを行い、表題化合物 (120mg、48%) を得た。

30

【0310】

MS (APCI):  $C_{27}H_{22}N_8O_3F$  について 544 (M+1)

NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.51 (dd, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.34 (t, 1H); 4.49 (dd, 1H); 4.55 (dd, 1H); 4.87 (d, 2H); 5.20 (m, 2H); 7.43 (dd, 1H); 7.65 (m, 2H); 7.71 (t, 1H); 7.78 (s, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.20 (s, 1H); 8.32 (dd, 1H); 8.81 (m, 2H); 9.06 (s, 1H)

【0311】

実施例7は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

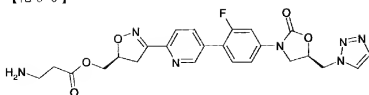
40

【0312】

実施例8: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチル  $\beta$ -アラニネート

【0313】

【化60】



【0314】

(5R)-3-(3-フルオロ-4- $\{$ 6-[ (5S)-5-(ヒドロキシメチル)-  
4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル $\}$ フェニル)-5-  
1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-  
オン(実施例1, 0.25g, 0.57mmol), N-(tert-ブトキシカルボニ  
ル)- $\beta$ -アラニン(0.27g, 1.43mmol), 4-ジメチルアミノピリジン(  
0.02g, 0.16mmol)及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エ  
チルカルボジイミド塩酸塩(0.25g, 1.30mmol)をDMF(4ml)中で混  
合した。懸濁液を室温で1時間撹拌し、透明溶液が得られた。その混合物を酢酸エチルで  
希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得  
られた残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中1%メタノール)で精  
製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のヘキサン:ジク  
ロメタン(5:1)による粉砕によって、ろうオフホワイト(waxy off-wh  
ite)固体として表題化合物のtert-ブトキシカルボニル誘導体(0.34g)  
を得た。この保護された誘導体を塩化メチレン(5ml)に溶解し、そしてトリフルオロ酢  
酸(10ml)を加えた。得られた淡黄色溶液を室温で1時間撹拌し、次いで減圧下で濃  
縮した。残渣をジオキサン(20ml)に懸濁し、ジオキサン中の4M HCl(2ml)  
で処理した。得られた粘度の高い懸濁液を10分間撹拌し、エーテルで希釈し、ろ過して  
吸湿性の黄色固体として表題化合物の塩酸塩を得た(0.30g)。融点68-75℃。

【0315】

MS (ESP):  $C_{24}H_{24}FN_5O_3$  について510 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.59 (m, 2H); 2.69 (m, 2H); 2.98 (m, 3H); 3.30-3.4  
0 (m, 1H); 3.62 (m, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.19 (dd, 1H); 4.30 (m, 1H); 4.86 (d, 2H  
); 5.04 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (d, 1H); 7.58 (d, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s  
, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H)。

【0316】

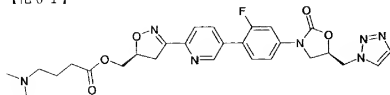
実施例8は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして  
、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0317】

実施例9: [(5S)-3-(5- $\{$ 2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-  
(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-  
イル]フェニル]ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル  
]メチル 4-(ジメチルアミノ)ブタノエート

【0318】

【化61】



【0319】

(5R)-3-(3-フルオロ-4- $\{$ 6-[ (5S)-5-(ヒドロキシメチル)-

4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル] ピリジン-3-イル[ フェニル] -5-  
(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-  
オン (実施例1, 0.25 g, 0.57 mmol)、4-(ジメチルアミノ) ブタン酸塩  
酸塩 (0.24 g, 1.43 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.02 g, 0.  
16 mmol) 及び1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカルボジ  
ミド塩酸塩 (0.25 g, 1.30 mmol) をDMF (4 ml) 中で混合した。懸濁液  
を室温で1時間搅拌すると透明溶液が得られた。その混合物を減圧下で濃縮し、酢酸エチ  
ル:アセトニトリル (1:1) に懸濁し、ろ過した。得られた固体を最小量のメタノール  
に溶解し、直接、クロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の1%から20%  
メタノール) による精製に供した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得ら  
れた固体のジエチルエーテルによる粉砕によって白色固体として表題化合物 (0.195  
g) を得た。融点148℃。

【0320】

MS (ESP):  $C_{27}H_{29}FN_9O_3$  について552 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.80 (m, 2H); 2.40 (t, 2H); 2.54 (s, 6H); 2.80 (m,  
2H); 3.59 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.17 (dd, 1H); 4.30 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.  
02 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s,  
1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (dd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【0321】

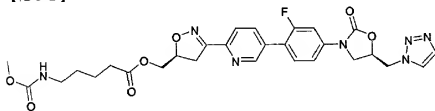
実施例9は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして  
、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0322】

実施例10: [ (5S) -3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-  
(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) -1, 3-オキサゾリジン-3-  
イル] フェニル] ピリジン-2-イル) -4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-  
イル] メチル 5-[ (メトキシカルボニル) アミノ] ペンタノエート

【0323】

【化62】



【0324】

水 (30 ml) 及びジオキサン (10 ml) に5-アミノペンタン酸塩酸塩 (2 g, 1  
3 mmol) 及び炭酸カリウム (13 g, 94 mmol) を溶解し、0℃に冷却した。ク  
ロロ乙酸メチル (5 ml, 65 mmol) を30秒間で加え、その後、その混合物を0℃  
で2.5時間搅拌した。混合物が酸性になるまで濃HClを加え、そして混合物を水で希  
釈し、エーテルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレートし、減圧  
下で乾燥して、白色粉末として5-[ (メトキシカルボニル) アミノ] ペンタン酸 (1.  
5 g) を得た。

【0325】

前記のようにして製造されたメチルカーバメート (0.25 g, 1.43 mmol)、  
(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,  
5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル] ピリジン-3-イル] フェニル) -5-(  
1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) -1, 3-オキサゾリジン-2-オ  
ン (実施例1, 0.25 g, 0.57 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.0  
2 g, 0.16 mmol) 及び1-[3-(ジメチルアミノ) プロピル] -3-エチルカ





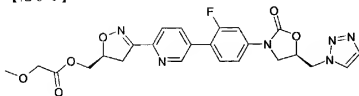
実施例 11 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0333】

実施例 12: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサザゾール-5-イル]メチル メトキシアセレート

【0334】

【化64】



10

【0335】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサザゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 0.25 g, 0.57 mmol)、メトキシ酢酸 (0.15 ml, 1.96 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.02 g, 0.16 mmol) 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.25 g, 1.30 mmol) を DMF (4 ml) 中で混合した。懸濁液を室温で 1 時間攪拌する。透明溶液が得られた。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の 0.5% から 5% メタノール) で精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルによる粉砕によって白色固体として表題化合物 (0.25 g) を得た。融点 170°C。

20

【0336】

MS (ESP):  $C_{24}H_{23}FN_6O_6$  について 511 (MH<sup>+</sup>)

30

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.29 (s, 3H); 3.60 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.06 (s, 2H); 4.19 - 4.35 (m, 4H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.07 (bd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【0337】

実施例 12 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

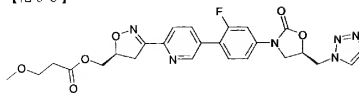
【0338】

実施例 13: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサザゾール-5-イル]メチル 3-メトキシプロパノエート

40

【0339】

【化65】



50

【0340】

(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例1、0.25g、0.57mmol)、3-メトキシプロピオン酸 (0.15ml、1.6mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.02g、0.16mmol) 及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.25g、1.30mmol) をDMF (4ml) 中で混合した。懸濁液を室温で1時間攪拌すると透明溶液が得られた。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の0.5%から5%メタノール) で精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルによる粉砕によって白色固体として表題化合物 (0.255g) を得た。融点149℃。

【0341】

MS (ESP):  $C_{25}H_{25}FN_6O_6$  について 525 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 2.53 (t, 2H); 3.14 (s, 3H); 3.49 (t, 2H); 3.58 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.15 - 4.33 (m, 4H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.07 (bd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【0342】

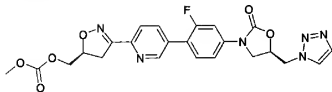
実施例13は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0343】

実施例14: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチルメチルカーボネート

【0344】

【化66】



【0345】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例1、0.2g、0.46mmol) をDMF (4ml) 及びピリジン (1ml) に溶解し、0℃に冷却した。クロロギ酸メチル (0.2ml、2.57mmol) を加え、その混合物を0℃で45分間攪拌した。追加のクロロギ酸メチル (0.2ml) を加え、その混合物をさらに2時間15分間攪拌した。その後、三回目のクロロギ酸メチル (0.2ml) を加え、その混合物をさらに0℃で1時間攪拌した。そして、水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル中の0%から10%アセトニトリル) で精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルによる粉砕によって白色固体として表題化合物 (0.125g) を得た。融点205℃。

【0346】

10

20

30

40

50

MS (ESP):  $C_{23}H_{21}FN_6O_6$  について 497 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.59 (dd, 1H); 3.70 (s, 3H); 3.96 (dd, 1H); 4.22 (dd, 1H); 4.28 – 4.33 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

【0347】

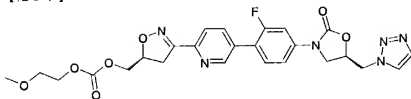
実施例 14 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0348】

実施例 15: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル 2-メトキシエチルカーボネート

【0349】

【化 67】



20

【0350】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 0.2 g, 0.46 mmol) を DMF (4 ml) 及びピリジン (0.5 ml) に溶解し、0℃に冷却した。クロロジ酸 2-メトキシエチル (0.2 ml, 1.73 mmol) を加え、その混合物を 0℃で 45 分間撹拌した後、追加のクロロジ酸 2-メトキシエチルを加えた。その混合物をさらに 0℃で 1 時間撹拌した。そして、水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、酢酸エチル中の 0% から 10% アセトニトリル) で精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルによる粉砕によって白色固体として表題化合物 (0.20 g) を得た。融点 112℃。

30

【0351】

MS (ESP):  $C_{23}H_{21}FN_6O_7$  について 541 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 3.51 (m, 2H); 3.60 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.19 – 4.24 (m, 3H); 4.28 – 4.33 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H).

40

【0352】

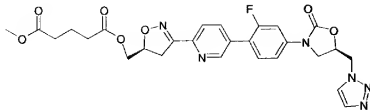
実施例 15 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0353】

実施例 16: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}-2-ピリジン)-4, 5-ジヒドロ-5-イソオキサゾール]メチル メチルペンタンジオエート

【0354】

【化 6 8】



【0355】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-  
4,5-ジヒドロ-3-イソオキサゾール]-3-ピリジンil)フェニル)-5-(1H-  
1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実  
施例1、60mg、0.13mmol)を2mLの無水ジメチルホルムアミドに懸濁し  
た。無水ピリジン(1mL、12mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)  
(10mg、0.08mmol)及びグルタル酸無水物(75mg、0.55mmol)  
を加え、16時間、室温で撹拌した。その間に混合物は透明溶液となった。反応をメタノ  
ール1mLで停止し、そして、LCMSで判定してすべての生成物がそのメチルエステル  
に変換されるまで、ジアゾメタン発生器(Aldrich, cat. No. Z41, 17  
3-6)を用い、1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン(MNNG)から発  
生させたジアゾメタンでバージし、溶液が黄色に変化した。溶媒を除去し、生成物がジク  
ロメタン中のメタノール勾配(0-10%)で溶離するシリカゲルのクロマトグラフ  
ィーで精製され、白色固体として表題化合物31mg(40%)を得た。

【0356】

MS (APCI): C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>Fについて567(M+1)

NMR (300MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) d: 1.97 (m, 2H); 2.44 (m, 1H); 3.42 (dd, 1H); 3.70 (m,  
4H); 4.05 (dd, 1H); 4.30 (m, 3H); 4.88 (m, 2H); 5.07 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.34  
(d, 1H); 7.56 (m, 2H); 7.79 (s, 1H); 7.88 (s, 1H); 7.98 (d, 1H); 8.12 (d, 1H);  
8.83 (s, 1H)

<sup>19</sup>F-NMR (300MHz) (DMSO-d<sub>6</sub>) d: -112.79

【0357】

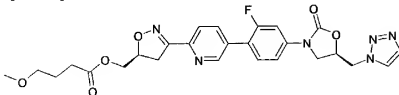
実施例16は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そし  
て、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0358】

実施例17: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-  
(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-  
ニル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-  
イル)メチル 4-メトキシプロピオンエート]

【0359】

【化 6 9】



【0360】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-  
4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル)フェニル)-5-  
(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-  
オン (実施例1、0.125g、0.29mmol)、3-メトキシプロピオン酸(0.50

1.3 g, 1.1 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (0.003 g, 0.025 mmol) 及び 1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (0.125 g, 0.65 mmol) を DMF (2 mL) 中で混合した。懸濁液を室温で 1.5 時間攪拌すると透明溶液が得られた。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣を、ジクロロメタン：エーテル (1:5) の溶液を用いて超音波で処理し、得られた固体を減圧下で乾燥した。白色固体として表題化合物 (0.15 g) を得た。融点 154 °C。

【0361】

MS (ESP):  $C_{26}H_{27}FN_6O_6$  について 539 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.66–1.75 (m, 2H); 2.33 (t, 2H); 3.15 (s, 3H); 3.26 (t, 2H); 3.58 (dd, 1H); 3.95 (dd, 1H); 4.12–4.18 (m, 2H); 4.24–4.33 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (bd, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)

【0362】

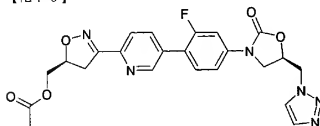
実施例 17 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0363】

実施例 18: [ (5S) - 3 - (5 - 12-フルオロ-4 - [ (5R) - 2-オキソ-5 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] フェニル) - 2-ビリジニル) - 4, 5-ジヒドロ-5-イソオキサゾリル] メチルアセテート

【0364】

【化 70】



【0365】

(5R) - 3 - (3 - (3-フルオロ-4 - 16 - [ (5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5-ジヒドロ-3-イソオキサゾリル] - 3-ビリジニル] フェニル) - 5 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 200 mg, 0.46 mmol) を 2 mL の無水ジメチルホルムアミドに懸濁した。無水ビリジン (2 mL, 2.4 mmol), 4-ジメチルアミノピリジン (DMA P) (20 mg, 0.17 mmol) 及び ジエーテル-アセテール-酒石酸無水物 (210 mg, 0.97 mmol) を加え、16 時間、室温で攪拌した。その間に混合物は黒色となった。反応を 1 mL のメタノールで停止し、減圧下、溶媒を除去し、生成物をジクロロメタン中のメタノール勾配 (0-5%) を使用したシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィーで分離し、オフホワイト固体として表題化合物 50 mg (25%) を得た。

【0366】

MS (APCI):  $C_{23}H_{21}N_9O_4F$  について 481 (MH<sup>+</sup>)

NMR (300 MHz) ( $CDCl_3$ ) δ: 2.09 (s, 3H); 3.40 (dd, 1H); 3.63 (dd, 1H); 4.02 (dd, 1H); 4.21 (m, 3H); 4.82 (d, 2H); 5.07 (m, 2H); 7.21 (d, 1H); 7.43 (m, 2H); 7.77 (d, 2H); 7.89 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.74 (s, 1H)

<sup>19</sup>F-NMR (300 MHz) ( $CDCl_3$ ) δ: -114.26

【0367】

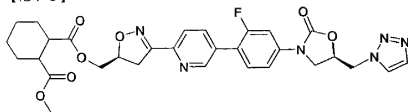
実施例 18 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0368】

実施例 19: 「(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-ニル]フェニル}-2-ビリジニル)-4,5-ジヒドロ-5-イソオキサゾール]メチルメチル, 2-シクロヘキサンジカルボキシレート

【0369】

【化 7 1】



10

【0370】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロ-3-イソオキサゾール]-3-ビリジニル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン) 20  
 実施例 1, 60 mg, 0.13 mmol) を 2 mL の無水ジメチルホルムアミドに懸濁した。無水ビリジン (1 mL, 12 mmol)、4-ジメチルアミノビリジン (DMAPI) (10 mg, 0.08 mmol) 及び *cis*-ヘキサヒドロフタル酸無水物 (85 mg, 0.55 mmol) を加え、16 時間、室温で攪拌した。その間に混合物は透明溶液となった。反応をメタノール 1 mL で停止した。そして、LCMS で判定してすべての生成物がそのメチルエステルに変換されるまで、ジアゾメタン発生器 (Aldrich, cat. No. Z41, 173-6) を使い、1-メチル-3-ニトロ-1-ニトロソグアニジン (MNING) から発生させたジアゾメタンでバージし、そして、過剰のジアゾメタンで溶液が黄色に変化した。溶媒を除去し、生成物がジクロロメタン中のメタノール勾配 (0-20%) を使用したシリカゲルのクロマトグラフィーで精製され、オフホワイト固体として表題化合物 40 mg (48%) を得た。

30

【0371】

MS (APCI):  $C_{26}H_{21}N_6O_4$ , F1 について 607 (M+1)

NMR (300MHz) ( $CDCl_3$ ) d: 1.38 (m, 4H); 1.70 (m, 2H); 1.94 (m, 2H); 2.81 (m, 2H); 3.31 (dd, 1H); 3.55 (m, 1H); 3.65 (d, 3H); 4.00 (dd, 1H); 4.21 (m, 3H); 4.82 (d, 2H); 5.01 (m, 1H); 5.10 (m, 1H); 7.21 (dd, 1H); 7.40 (m, 2H); 7.77 (d, 2H); 7.89 (d, 1H); 8.09 (d, 1H); 8.74 (s, 1H).

$^{19}F$ -NMR (300MHz) ( $CDCl_3$ ) d: -114.46

【0372】

実施例 19 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

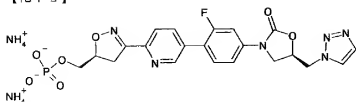
40

【0373】

実施例 20: 「(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-ニル]フェニル}ビリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチルホスフェートビスアンモニウム塩

【0374】

【化72】



【0375】

ジ tert-ブチル [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-  
 オキサゾール-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾ  
 リジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-  
 5-イル]メチルホスフェート (中間体19, 6.07 g, 9.63 mmol) を MeOH:CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 1:1 (100 ml) に加えた。ジオキサンの4 NHC1 (15  
 ml) を加え、2時間、室温で攪拌した。その溶液を Et<sub>2</sub>O (800 ml) に注ぎ、沈  
 殿物を減圧ろ過で集めた。沈殿物を Et<sub>2</sub>O (3 x 100 ml) で洗浄し、減圧下で1時  
 間乾燥した。得られた固体を、蒸留水 (60 ml) 及び濃水酸化アンモニウム (5 ml)  
 の混合物に溶解した。その水溶液を、丸底フラスコ中、ドライアイス/アセトンを用いて  
 凍結させ、凍結乾燥器に2日間設置した。得られた固体を MeOH (60 ml) 及び Et  
 2 O (200 ml) の混合物に懸濁させ、そして、ろ過した。固体をさらに Et<sub>2</sub>O (2  
 x 100 ml) で洗浄し、丸底フラスコ中、減圧下に一晚設置して生成物を得た (5.2  
 62 g)。

【0376】

MS (ESP): C<sub>21</sub>H<sub>26</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>P について 519.28 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 500 MHz (D<sub>2</sub>O) d: 3.28 (m, 1H); 3.44 (dd, 1H); 3.92 (m, 3H); 4.18 (m, 1H  
 ); 4.70 (水のピークの中, 2H); 4.81 (dd, 1H); 4.89 (m, 1H); 5.03 (bs, 1H); 5.11 (bs,  
 1H); 6.98 (d, 1H); 7.12 (d, 1H); 7.24 (t, 1H); 7.61 (bs, 1H); 7.69 (bs, 1H);  
 7.75 (s, 1H); 8.04 (s, 1H); 8.39 (s, 1H)。

【0377】

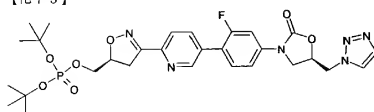
実施例20は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そし  
 て、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0378】

中間体19: ジ tert-ブチル [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5  
 R)-2-オキサゾール-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-  
 オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソ  
 オキサゾール-5-イル]メチルホスフェート

【0379】

【化73】



【0380】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-  
 4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル]フェニル)-5-  
 (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-  
 オン (実施例1, 8 g, 18.3 mmol) [Suzuki 反応の水沈殿物からの粗物質  
 ] をトルエン (250 ml) に懸濁し、ほぼ乾固するまで濃縮し、そして DMF (120  
 50

ml) に加熱して溶解し、攪拌しながら 0℃ に冷却した。この透明溶液にジ-tert-ブチルジエチルホスホロアミダイト (12 ml, 4.02 mmol) を加え、次いでテトラゾールの 0.34 M アセトニトリル溶液 (107 ml, 3.6 mmol) を部分に分けて約 10 分間で加えた。その溶液を 0℃ で 1 時間攪拌した後、追加のジ-tert-ブチルジエチルホスホロアミダイト (2.7 ml, 9.04 mmol) 及びテトラゾールの 0.34 M アセトニトリル溶液 (27 ml, 9.18 mmol) を加えた。さらに 0℃ で 30 分間攪拌後、その溶液をドライアイス-イソプロパノール浴で約 -70℃ に冷却した。3-クロロ過安息香酸 (7.0 g, 9.04 g, 3.7 mmol) のジクロロメタン (125 ml) 溶液を調製し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そして、反応混合物に約 10 分間で加えた。その透明溶液を冷却浴中で 10 分間攪拌し、そして 0.5 M ナオ硫酸ナトリウム (400 ml) を加えた。その混合物を冷却浴から出して 5 分間激しく攪拌した。酢酸エチルを加え、層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせられた有機層を飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてエバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中の 0.5% から 5% メタノール) で精製した。生成物はジクロロメタンには溶解するが、酢酸エチルにはあまり溶解しない。クリーム色の泡状として表題化合物 6.6 g (58%) を得た。必要であれば、この物質を酢酸エチル：ヘキサンから結晶化することができる。この試料は、脱保護を行うためには、十分に純粋であった。

【0381】

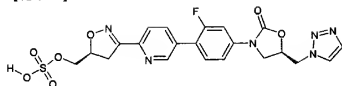
<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.36 (s, 9H); 1.39 (s, 9H); 3.33 (dd, 1H); 3.58 (d, 20  
d, 1H); 4.01 (m, 3H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 4.99 (bm, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (d, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (d, 1H); 8.82 (bs, 1H).

【0382】

実施例 21: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-  
(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-  
イル}フェニル)ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサザゾール-5-  
イル]メチル硫酸

【0383】

【化74】



【0384】

ピリジン (2 ml) 及び DMSO (2 ml) に (5R)-3-(3-フルオロ-4-{  
6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロイソキサザゾール-3-  
イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-  
イル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 200 mg, 0.46 m  
mol) 及び三酸化硫黄・ピリジン錯体 (300 mg, 1.89 mmol) を加えた。室温  
で 2 時間攪拌後、減圧下でピリジンを除去した。残渣を逆相 HPLC (0-50% ACN  
/ H<sub>2</sub>O, 0.1% TFA) によって 15 分間で精製し、黄色の流動性のある粉末 (f  
lowing powder) として化合物 (117 mg) を得た。

【0385】

MS (ESP): C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>4</sub>Si について 519.21 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 500 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.68 (dd, 1H); 3.53 (dd, 1H); 3.87 (m, 2H); 3.98 (m, 1H); 4.33 (t, 1H); 4.88 (d, 2H); 4.98 (m, 1H); 5.21 (m, 1H); 5.69 (s, 3H); 7.44 (dd, 1H); 7.62 (dd, 1H); 7.73 (t, 1H); 7.79 (s, 1H); 8.03 (d, 1H); 8.10 (d, 1 50



H); 8.21 (s, 1H); 8.85 (s, 1H).

【0386】

実施例 21 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

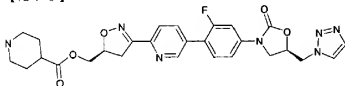
【0387】

実施例 22: 「(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチル ピペリジン-4-カルボキシレート

【0388】

10

【化75】



【0389】

DMF (3 ml) に (5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1、250 mg、0.57 mmol)、Boc-ピペリジン-4-カルボン酸 (196 mg、0.86 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (219 mg、1.14 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (17.4 mg、0.14 mmol) を加え、室温で 3 時間撹拌した。反応混合物を蒸留水 (50 ml) に加え、生じた沈殿物をろ過によって集めた。沈殿物をカラムクロマトグラフィー (0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して白色粉末 (271 mg) を得た。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) に生成物 (250 mg) を加えた。そこにジオキササン中の 4NHCl (3 ml) を加えて 3 時間撹拌した。Et<sub>2</sub>O (20 ml) を加え、窒素雰囲気下、生じた沈殿物をろ過によって集め、黄色固体として生成物 (250 mg) を得た。

【0390】

MS (ESP): C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> について 550.30 (M<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.67 (m, 2H); 1.88 (m, 2H); 2.66 (m, 1H); 2.81 (m, 2H); 3.10 (m, 2H); 3.29 (dd, 1H); 3.55 (dd, 1H); 3.91 (dd, 1H); 4.14 (dd, 1H); 4.24 (m, 2H); 4.80 (d, 1H); 4.97 (m, 1H); 5.13 (m, 1H); 7.36 (dd, 1H); 7.54 (dd, 1H); 7.64 (dd, 1H); 7.71 (s, 1H); 7.95 (d, 1H); 8.02 (d, 1H); 8.14 (s, 1H); 8.77 (s, 2H); 9.01 (s, 1H).

【0391】

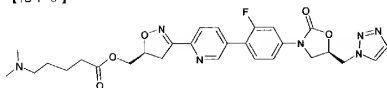
実施例 22 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0392】

実施例 23: 「(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチル 4-(ジメチルアミノ)ペンタノエート

【0393】

【化76】



【0394】

DMF (3 ml) に (5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例1, 150 mg, 0.342 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ペンタン酸 (63.6 mg, 0.514 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (131.5 mg, 0.69 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (10.5 mg, 0.09 mmol) を加えた。室温で一晩撹拌後、酢酸エチル (40 ml) を加えた。生じた沈殿物をろ過によって集めた。沈殿物をカラムクロマトグラフィー (0-5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して白色粉末 (100 mg) を得た。

【0395】

MS (ESP): C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>FN<sub>5</sub>O<sub>5</sub> について 566.32 (M<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)) δ: 1.34 (m, 3H); 2.17 (t, 2H); 2.29 (s, 4H); 2.73 (m, 2H); 3.11 (m, 4H); 3.39 (dd, 1H); 3.75 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.09 (m, 1H); 4.65 (d, 2H); 4.81 (m, 1H); 4.98 (m, 1H); 7.21 (d, 1H); 7.38 (d, 1H); 7.49 (t, 1H); 7.56 (s, 1H); 7.82 (dd, 2H); 7.98 (s, 1H); 8.60 (s, 1H); 9.75 (s, 1H).

【0396】

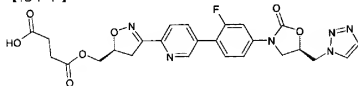
実施例23は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0397】

実施例24: 4-{[(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メトキシ}-4-オキソブタン酸

【0398】

【化77】



【0399】

DMF (2.5 ml) 及びピリジン (0.5 ml) に (5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例1, 150 mg, 0.342 mmol)、ジヒドロフラン-2,5-ジオン (83 mg, 0.83 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (10.5 mg, 0.09 mmol) を加えた。室温で一晩撹拌後、Et<sub>2</sub>O (100 ml) を加えた。生じた沈殿物をろ過によって集め、さらに Et<sub>2</sub>O (2 x 20 ml) で洗浄した。沈殿物を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 ml) に懸濁し、沈殿物をろ過によって集め、さらに CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 20 ml) で洗浄して白色固体とし

て生成物 (131 mg) を得た。

【0400】

MS (ESP):  $C_{27}H_{22}FN_4O_6$  について 539.37 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) d: 2.54 (m, 2H); 3.35 (m, 3H); 3.62 (dd, 1H); 3.99 (d, 1H); 4.28 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.06 (m, 1H); 5.26 (m, 1H); 5.47 (d, 1H); 7.81 (d, 1H); 7.87 (t, 1H); 7.91 (s, 1H); 8.07 (t, 2H); 8.24 (s, 1H); 8.84 (s, 1H); 12.26 (s, 1H).

【0401】

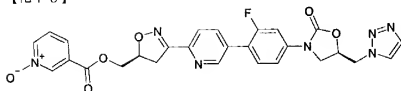
実施例 24 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0402】

実施例 25: [ (5S) - 3 - (5 - {2-フルオロ-4 - [ (5R) - 2-オキソ-5 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] フェニル} ピリジン-2-イル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] メチルニコチネート 1-オキシド

【0403】

【化78】



【0404】

(5R) - 3 - (3-フルオロ-4 - {6 - [ (5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル] ピリジン-3-イル} フェニル) - 5 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 130 mg, 0.30 mmol) 、ニコチン酸 1-オキシド (100 mg, 0.72 mmol) 、1, 3-ジイソプロピルカルボジイミド (290 mg, 2.3 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (5 mg, 0.04 mmol) を 2 ml のジメチルホルムアミドに室温で懸濁した。その混合物を一日攪拌した。メタノール (2 ml) で希釈し、5 分間攪拌し、そしてさらにジエチルエーテル (20 ml) で希釈して懸濁液を得た。生じた固体を集め、ジエチルエーテルで洗浄した。そして、アセトニトリル:メタノール (1:1, 150 ml) に懸濁させ、その混合物を温めて数分間攪拌後、冷却した。懸濁液をろ過し、ろ過液を 10 ml まで濃縮し懸濁液を得た。固体を集め、アセトニトリルで洗浄し、次いでジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥しオフホワイト固体として表題化合物 (90 mg) を得た。融点 255 °C。

【0405】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{27}H_{22}FN_4O_6$  について 560 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) d: 3.48 (dd, 1H); 3.67 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.45 (dd, 1H); 4.53 (dd, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.19 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.52 (t, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (d, 1H); 7.73 (d, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.42 (d, 1H); 8.45 (s, 1H); 8.88 (s, 1H).

【0406】

実施例 25 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

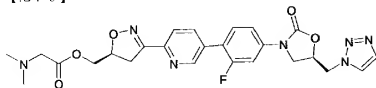
【0407】

実施例 26: [3 - (5 - {2-フルオロ-4 - [ (5R) - 2-オキソ-5 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] フェニル} ピリジン-2-イル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] メチル

N, N-ジメチルグリシネート

【0408】

【化79】



【0409】

(5R)-3-(3-(3-フルオロ-4-{6-[ (5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(実施例1, 250mg, 0.57mmol)、N, N-ジメチルグリシン(150mg, 1.46mmol)、1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(300mg, 1.56mmol)及び4-ジメチルアミノピリジン(5mg, 0.04mmol)を5mlのDMFに室温で懸濁した。その混合物を一晩撹拌後、濃縮した。残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中の1%から10%メタノールで溶離)で精製して、白色固体として表題化合物の遊離塩基(free base)を得た(250mg)。融点185-198℃。

【0410】

その試料の一部を酢酸エチル:アセトニトリル(1:1, 12ml)に温めながら溶解した。そして、ジオキサン中の4M HCl(1ml)で処理し、エーテルで100mlに希釈した。生じた固体を集め、エーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、吸湿性の淡黄色固体として表題化合物の塩酸塩を得た(250mg)。融点175-180℃。

【0411】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{27}H_{26}FN_9O_3$  について 524 (M+1)

$^1H$ -NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) [HCl塩]  $\delta$ : 2.82 (s, 6H); 3.38 (dd, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.24-4.36 (m, 4H); 4.44 (dd, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.07 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 10.15 (bs, 1H)

【0412】

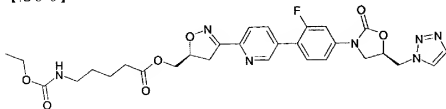
実施例26は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0413】

実施例27: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル)メチル 5-[ (エトキシカルボニル) アミノ]ペンタノエート

【0414】

【化80】



【0415】

水(15ml)及びジオキサン(5ml)に5-アミノペンタン酸塩酸塩(1g, 6. 50

5 mmol) 及び炭酸カリウム (6.5 g, 47 mmol) を溶解して 0℃ に冷却した。クロロ酢酸エチル (3 ml, 31.5 mmol) を 30 秒で加えた後、その混合物を 0℃ で 4 時間撹拌した。酸性となるまで濃 HCl を加えた後、その混合物を水で希釈し、エーテルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレートした後、減圧下で乾燥して白色粉末として 5- [ (メトキシカルボニル) アミノ] ペンタン酸を得た (1.07 g)。

【0416】

前記によって得たエチルカーバメート (0.175 g, 0.93 mmol)、(5R)-3- (3-フルオロ-4- [6- [ (5S)-5- (ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル] ピリジン-3-イル] フェニル)-5- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 0.25 g, 0.57 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.01 g, 0.08 mmol) 及び 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジミド塩酸塩 (0.19 g, 0.99 mmol) を DMF (2 ml) で混合した。懸濁液を室温で 3.5 時間撹拌すると透明溶液が得られた。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の 0.5% から 10% メタノール) によって精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルによる粉砕によって白色固体として表題化合物 (0.25 g) を得た。融点 183℃。

【0417】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{27}H_{27}FN_9O_7$  について 610 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.12 (t, 3H); 1.35 (m, 2H); 1.47 (m, 2H); 2.30 (t, 2H); 2.90 (m, 2H); 3.30 (dd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.91 (s, 2H); 3.98 (m, 3H); 4.15 (dd, 1H); 4.25 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.02 (bt, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【0418】

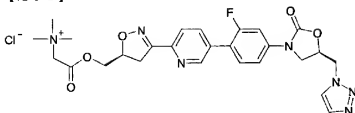
実施例 27 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0419】

実施例 28: 2- [ (5S)-3- (5- [2-フルオロ-4- [ (5R)-2-オキソ-5- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] フェニル] ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] メトキシ-N, N, N-トリメチル-2-オキソエタナミニウムクロリド

【0420】

【化 81】



【0421】

[3- (5- [2-フルオロ-4- [ (5R)-2-オキソ-5- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-イル] フェニル] ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] メチル N, N-ジメチルグリシネート (実施例 26, 1.00 mg, 0.19 mmol) を DMF 1 ml に加熱しながら溶解した後、室温に冷却した。ヨウ化メチル (0.15 ml, 2.4 mmol)

1)を加えた。その混合物を45分間攪拌した後、エーテル(15 ml)で希釈した。オイル性の懸濁液を超音波で処理し、粉砕し、デカントして残渣を得た。その残渣を酢酸エチル(5 ml)で粉砕した。得られた固体を2:1のアセトニトリル:水(6 ml)に溶解し、そして、C-18逆相シリカゲルの2 gカートリッジを通し、そのカートリッジを1:1のアセトニトリル:水(15 ml)で洗浄した。合わせたる過液にDowex 1 X 2-100(クロリド型イオン交換樹脂、5 g)を加えた後、数分間攪拌して、ろ過した。樹脂をアセトニトリルで洗浄し、合わせたる過液をエバポレートした。残渣を10:1の酢酸エチル:アセトニトリル(11 ml)と混合し、超音波処理し粉砕して、固体を得た。固体を集め、酢酸エチルで洗浄した。得られた物質を減圧下で乾燥して、白色固体として表題化合物(100 mg)を得た。融点188℃。

【0422】

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 3.22 (s, 9H); 3.39 (dd, 1H); 3.63 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.27 - 4.36 (m, 2H); 4.44 (dd, 1H); 4.48 (s, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.08 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H)。

【0423】

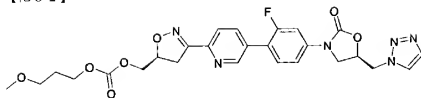
実施例28は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0424】

実施例29: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサザゾール-5-イル)メチル 3-メトキシプロピルカーボネート]

【0425】

【化82】



【0426】

3-メトキシ-1-プロパノール(155 mg, 1.72 mmol)をジクロロメタン(3 ml)に溶解し0℃に冷却した。ホスゲン(トルエン中20%、1.5 ml、2.8 mmol)を加えた後、その溶液を一晚で、ゆっくりと室温に昇温した。その溶液を減圧下で濃縮して透明オイルとしてクロロギ酸エステル中間体を得た。そのクロロギ酸エステル中間体をジクロロメタン(2 ml)に溶解した。(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサザゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(実施例1、200 mg、0.46 mmol)、DMF(5 ml)及びピリジン(0.4 ml、4.96 mmol)の氷冷溶液に、そのクロロギ酸エステルの溶液を加えた。混合物を10分間で室温に昇温した後、2時間攪拌した。酢酸エチルを加えた後、飽和NaClで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレートした後、クロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中の1%から10%メタノールで溶離)で精製した。生成物を含んでいる部分を合わせ、エバポレートし、最小量のジクロロメタンに溶解した後、エーテルによって沈殿させた。生じた固体をろ過材上に集め、エーテルで洗浄した。白色固体として表題化合物を得た(133 mg)。融点142℃。

【0427】

MS (エレクトロスプレー): C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>9</sub>O<sub>7</sub>について555 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d: 1.80 (p, 2H); 3.19 (s, 3H); 3.33 (m, 2H); 3.59 (d, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.12 (t, 2H); 4.22 (dd, 1H); 4.30 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.02 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H).

【0428】

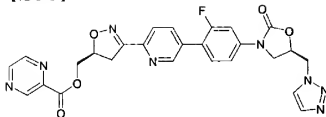
実施例 29 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0429】

実施例 30: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチル ピラジン-2-カルボキシレート

【0430】

【化83】



【0431】

ピラジン-2-カルボン酸 (118 mg, 0.95 mmol)、(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 200 mg, 0.46 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (5 mg, 0.041 mmol) 及び DMF (2 ml) を混合した後、温めて透明溶液を得た。その溶液を室温に冷却した後、ジイソプロピルカルボジイミド (0.15 ml, 0.96 mmol) を加えた。その混合物を 18 時間攪拌した後、酢酸エチルを加え、次いで飽和 NaCl で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、エバポレートし、1:5 のエーテル:ヘキサンで粉砕し、1:1 のアセトニトリル:メタノールに溶解し、シリカゲルに吸着させ、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の 1% から 10% メタノールで溶離) で精製した。生成物を含んでいる部分を合わせ、エバポレートし、白色固体として表題化合物を得た (159 mg)。融点 205-226 °C。

【0432】

MS (エレクトロスプレー): C<sub>26</sub>H<sub>21</sub>FN<sub>9</sub>O<sub>4</sub> について 545 (M+1)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d: 3.48 (dd, 1H); 3.67 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.49 (dd, 1H); 4.59 (dd, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (dm, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (dm, 2H); 8.88 (d, 1H); 9.14 (d, 1H).

【0433】

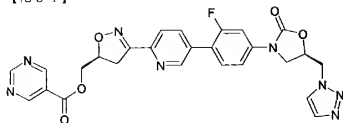
実施例 30 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0434】

実施例 31: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン

【0435】

【化 8 4】



【0 4 3 6】

ピリミジン-5-カルボン酸 (113 mg、0.91 mmol)、(5R)-3-(3-フルオロ-4-[6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル]フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例1、200 mg、0.46 mmol)、4-(ジメチルアミノ)ピリジン (5 mg、0.041 mmol) 及びDMF (2 ml) を混合した後、温めて透明溶液を得た。その溶液を室温に冷却した後、ジソプロピルカルボジイミド (0.15 ml、0.96 mmol) を加えた。その混合物を18時間攪拌して懸濁液を得た。そしてその懸濁液をエーテル (50 ml) 及びヘキサン (25 ml) で希釈した。得られた固体を集め、エーテルで洗浄し、1:1のアセトニトリル:メタノールに溶解し、シリカゲルに吸着させ、そしてクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の1%から10%メタノールで溶離) で精製した。生成物を含んでいる部分を合わせ、エバポレートし、白色固体として表題化合物を得た (160 mg)。融点 253-264 °C。

【0 4 3 7】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{26}H_{21}FN_6O_3$  について 545 (M+1)  
 $^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.52 (dd, 1H); 3.68 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.47 (dd, 1H); 4.58 (dd, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.18 (m, 2H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.70 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.01 (d, 1H); 8.08 (dm, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H); 9.17 (s, 2H); 9.39 (s, 1H)。

【0 4 3 8】

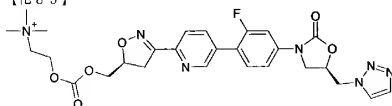
実施例 31 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0 4 3 9】

実施例 3.2: 2-[ (1-[(5S)-3-(5-フルオロ-4-[ (5R)-2-オキサゾ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル]ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メトキシ]カルボニル]オキシ]-N,N,N-トリメチルエタナミンヒムクロリド

【0 4 4 0】

【化 8 5】



【0 4 4 1】

コリンクロリド (2 g、14.3 mmol) を THF (100 ml) に懸濁し、ホスゲン (トルエン中 1.93 M、28 ml、54.04 mmol) を加えた。その懸濁液を 4



0時間激しく攪拌後、ろ過し、ヘキサンで洗浄し、そして減圧下で乾燥して白色固体として粗クロロギ酸コリン (choline chloroformate) (2.66g)を得た。

【0442】

(5R)-3-(3-フルオロ-4- $\beta$ -[ (5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル]フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサズリジン-2-オン (実施例1, 0.2g, 0.46mmol) をDMF (5ml) 及びピリジン (0.4ml) に加熱しながら溶解した後、0℃に冷却した。粗クロロギ酸コリン (460mg, 2.28mmol) を加え、そして懸濁液を攪拌し、2時間ゆっくりと室温に昇温し、そして、4時間50℃に加熱した。二回目の粗クロロギ酸コリン (460mg, 2.28mmol) を加え、加熱を12時間続けた。その混合物をメタノールで希釈して透明溶液を得た後、数分間攪拌し、その後、減圧下で濃縮した。得られた物質を逆相分取HPLC (C8固定相: 0.1% TFA, 5-50% アセトニトリル/水勾配) で精製した。生成物を含んでいる部分をエバポレートして乾固させ、メタノールに溶解し、~5gのDowex 1X2-100 (クロリド型イオン交換樹脂, 5g) の層を通し、樹脂をメタノールで洗浄し、合わせたろ過液をエバポレートして泡状黄色固体を得た。その固体を最小量のメタノールに溶解した後、エーテルを加えて凝結させた。得られた濃厚なオイルを超音波で処理し、1:1のアセトニトリル:水で粉砕して固体を得た。固体を集め、エーテルで洗浄した。この物質を減圧下で乾燥して、オフホワイト固体として表題化合物を得た (110mg)。融点180-190℃。

【0443】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{27}H_{31}FN_7O_6$  について 569 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$ : 3.09 (s, 9H); 3.34 (dd, 1H); 3.61 (dd, 1H); 3.69 (bm, 2H); 3.96 (dd, 1H); 4.24-4.32 (m, 2H); 4.37 (dd, 1H); 4.54 (bm, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.04 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.83 (s, 1H)。

【0444】

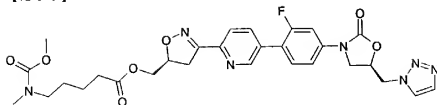
実施例32は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0445】

実施例33:  $[(5S)-3-(5-12-フルオロ-4-[ (5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサズリジン-3-イル]フェニル]ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル-5-[(メトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ペンタノエート$

【0446】

【化86】



【0447】

1-メチル-2-ピペリドン (5ml, 44.1mmol) を水酸化バリウム (3.8g, 26.95mmol) 及び水 (55ml) と混合した。その懸濁液を6時間110℃で加熱した後、水浴で冷却した。その溶液の中に20分間、二酸化炭素ガスを泡立てた。懸濁液をセライトを通してろ過し、ろ過液を濃縮して乾固させた。残渣をアセトニトリルで粉砕し、集めて、エーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、白色固体として5-(メチル

アミノ) ペンタン酸を得た (2.95 g)。水 (30 ml) 及びジオキサシアン (10 ml) 中に 5- (メチルアミノ) ペンタン酸 (2 g, 15.3 mmol) 及び炭酸カリウム (13 g, 94 mmol) を懸濁し、0℃に冷却した。クロロギ酸メチル (5 ml, 65 mmol) を 30 秒で加え、その後、その混合物を攪拌しながら、16 時間でゆっくりと室温に昇温した。濃 HCl (20 ml) を加えた後、混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレートし、減圧下で乾燥して濃厚透明オイルとして、5- [ (メトキシカルボニル) (メチル) アミノ] ペンタン酸を得た (2.56 g)。

【0448】

前記のようにして製造したカーバメート (0.175 g, 0.93 mmol)、(5R) - 3- (3-フルオロ-4- [6- [ (5S) - 5- (ヒドロキシメチル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル] ピリジン-3-イル] フェニル) - 5- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 0.25 g, 0.57 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.01 g, 0.08 mmol)、及び 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル] - 3-エチルカルボジミド塩酸塩 (0.19 g, 0.99 mmol) を DMF (2 ml) 中で混合した。懸濁液を室温で 3.5 時間攪拌すると透明溶液が得られた。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の 0.5% から 10% メタノール) によって精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルによる粉砕によって白色固体として表題化合物 (0.18 g) を得た。融点 82℃。

【0449】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{29}H_{32}FN_9O_5$  について 610 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.42 (bm, 4H); 2.32 (bm, 2H); 2.75 (s, 3H); 3.11 (bm, 2H); 3.28 (m, 1H); 3.53 (s, 3H); 3.58 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.16 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.29 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.01 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【0450】

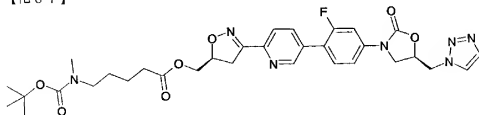
実施例 33 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0451】

実施例 34: [ (5S) - 3- (5- [2-フルオロ-4- [ (5R) - 2-オキソ-5- (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル] フェニル] ピリジン-2-イル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] メチル 5- [ (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] ペンタノエート

【0452】

【化 87】



【0453】

1-メチル-2-ピペリドン (5 ml, 44.1 mmol) を水酸化バリウム (3.8 g, 26.95 mmol) 及び水 (55 ml) と混合した。その懸濁液を 6 時間 110℃

で加熱した後、氷浴で冷却した。その溶液の中に 20 分間、二酸化炭素ガスを泡立てた。懸濁液をセラライトを通してろ過し、ろ過液を濃縮して乾固させた。残渣をアセトニトリルで粉砕し、集めて、エーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、白色固体として 5- (メチルアミノ) ペンタン酸を得た (2.95 g)。水 (30 ml) 及びジオキサラン (20 ml) 中に 5- (メチルアミノ) ペンタン酸 (5 g、38 mmol) 及び水酸化ナトリウム (50% 水溶液、6.6 g、82 mmol) を懸濁した。二炭酸ジ-tert-ブチル (11 g、50 mmol) を加え、その後、その混合物を室温で 16 時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、そして、濃 HCl で約 pH 5 の酸性にした後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレートし、減圧下で乾燥して濃厚透明オイルとして、粗 5- [ (tert-ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ ] ペンタン酸を得た (14 g)。

【0454】

前記のようにして製造した粗カーバメート (2 g、8.6 mmol)、(5R)-3-フルオロ-4- [6- [ (5S)-5- (ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル] ピリジン-3-イル] フェニル]-5- (1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) メチル]-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1、1 g、2.28 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.05 g、0.4 mmol)、及び 1- [3- (ジメチルアミノ) プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (1.28 g、6.67 mmol) を DMF (10 ml) 中で混合した。懸濁液を室温で 16 時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の 0.5% から 5% メタノール) によって精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルによる粉砕によってオフホワイト固体として表題化合物 (1.28 g) を得た。融点 121°C。

【0455】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{22}H_{28}FN_7O_5$  について 652 (MH<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 1.35 (s, 9H); 1.41 (bs, 4H); 2.33 (bt, 2H); 2.69 (bs, 3H); 3.08 (bt, 2H); 3.29 (dd, 1H); 3.58 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.16 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【0456】

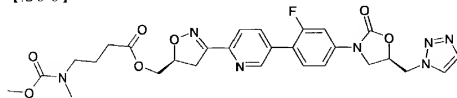
実施例 34 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0457】

実施例 35: 1- [ (5S)-3- (5- [2-フルオロ-4- [ (5R)-2-オキソ-5- (1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル) メチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル] フェニル] ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル] メチル-4- [ (メトキシカルボニル) (メチル) アミノ ] ブタン酸エート

【0458】

【化 88】



【0459】

水 (50 ml) 及びジオキサラン (25 ml) 中に 4- (メチルアミノ) ブタン酸塩酸塩 (5 g、32.5 mmol) 及び炭酸カリウム (18 g、130 mmol) を懸濁し、0

℃に冷却した。クロロギ酸メチル (13 ml, 168 mmol) を1分間で加え、その後、その混合物を攪拌しながら、16時間でゆっくりと室温に昇温した。濃HCl (20 ml) を加えた後、混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレートし、減圧下で乾燥して濃厚透明オイルとして、4-[(メトキシカルボニル) (メチル) アミノ] プタン酸を得た (9.7 g)。

【0460】

前記のようにして製造したカーバメート (0.32 g, 1.83 mmol)、(5R)-3-[(3-フルオロ-4-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル]フェニル]-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例1, 0.2 g, 0.46 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (0.01 g, 0.08 mmol)、及び1-[[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジミド塩酸塩 (0.19 g, 0.99 mmol) をDMF (2 ml) 中で混合した。懸濁液を室温で2時間攪拌した。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィ- (シリカゲル、ジクロロメタン中の0.5%から10%メタノール) によって精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルによる粉砕によってオフホワイト固体として表題化合物 (0.23 g) を得た。融点135℃。

【0461】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{28}H_{30}FN_9O_7$  について 596 (MH<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.67 (p, 2H); 2.27 (t, 2H); 2.73 (s, 3H); 3.16 (t, 2H); 3.31 (dd, 1H); 3.53 (s, 3H); 3.59 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.15 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.01 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.99 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【0462】

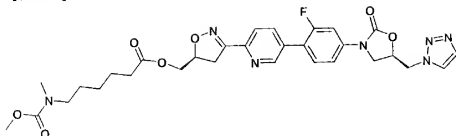
実施例35は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0463】

実施例36: [(5S)-3-[(5-[(2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル]ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル]-6-[(メトキシカルボニル) (メチル) アミノ]ヘキサノエート

【0464】

【化89】



【0465】

N-メチル-γ-プロラクタム (15 g, 118 mmol) を水酸化バリウム (10.1 g, 72 mmol) 及び水 (150 ml) と混合した。その懸濁液を18時間110℃で加熱した後、氷浴で冷却した。その溶液の中に20分間、二酸化炭素ガスを泡立てた。懸濁液をセライトを通してろ過し、ろ過液を濃縮して乾固させた。残渣をアセトニトリルで粉砕し、集めて、エーテルで洗浄し、減圧下で乾燥して、白色固体として6- (メチルア

ミノ)ヘキサン酸を得た(10.7g)。水(50ml)及びジオキサン(25ml)中に6-(メチルアミノ)ヘキサン酸(5g、34.5mmol)及び炭酸カリウム(18g、130mmol)を懸濁し、0℃に冷却した。クロロジメチル(13ml、168mmol)を1分間に加え、その後、その混合物を攪拌しながら、16時間でゆっくりと室温に昇温した。濃HCl(20ml)を加えた後、混合物を水で希釈し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、エバポレートし、減圧下で乾燥して濃厚透明オイルとして、6-[(メトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ヘキサン酸を得た(5.7g)。

【0466】

前記のようにして製造したカーバメート(0.37g、1.82mmol)、(5R)-3-(3-フルオロ-4-[6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル]フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(実施例1、0.2g、0.46mmol)、4-ジメチルアミノピリジン(0.01g、0.08mmol)、及び1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジミド塩酸塩(0.19g、0.99mmol)をDMF(2ml)中で混合した。懸濁液を室温で3.5時間攪拌すると透明溶液が得られた。その混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過及びエバポレーションにより得られた残渣をクロマトグラフィー(シリカゲル、ジクロロメタン中の0.5%から10%メタノール)によって精製した。生成物を含んでいる部分のエバポレーション及び得られた固体のジエチルエーテルによる粉砕によってオフホワイト固体として表題化合物(0.225g)を得た。融点103℃。

【0467】

MS(エレクトロスプレー):  $C_{29}H_{34}FN_7O_5$  について624(MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ: 1.16 (p, 2H); 1.36 (p, 2H); 1.48 (p, 2H); 2.29 (t, 2H); 2.74 (s, 3H); 3.10 (t, 2H); 3.29 (dd, 1H); 3.53 (s, 3H); 3.58 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.16 (dd, 1H); 4.26 (dd, 1H); 4.30 (t, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.06 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【0468】

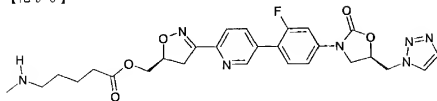
実施例36は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0469】

実施例37: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)メチル]メチル 5-(メチルアミノ)ペンタノエート

【0470】

【化90】



【0471】

[(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)メチル] 5-[tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]ペンタノエート(実施例

34、0.5 g、0.77 mmol) を酢酸 (15 ml) 及び塩酸 (ジオキサン中の 4 M 溶液、1 ml、4 mmol) と混合した。その懸濁液を、2 分間、約 80 °C に温めて懸濁物質の大部分を溶解させた。その混合物をさらに 15 分間室温で攪拌した後、減圧下で濃縮した。残渣固体を水 (40 ml) に溶解し、酢酸エチル (20 ml) で二回抽出した。水層のエバポレーション及びその後の減圧下での乾燥によって固体を得た。その固体をメタノール (1 ml) に溶解後、ジエチルエーテル (10 ml) を添加して沈殿させた。溶液をデカントし、そして、沈殿化を繰り返した。得られた粘性オイルを減圧下 50 °C で乾燥し、吸湿性固体として、表題化合物の塩酸塩を得た (0.46 g)。融点 184 °C。

【0472】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{27}H_{30}FN_6O_5$  について 552 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ: 1.55 (bm, 4H); 2.36 (t, 2H); 2.49 (s, 3H); 2.82 (m, 2H); 3.31 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.16 (dd, 1H); 4.27 (dd, 1H); 4.31 (d, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.01 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (d, 1H); 8.07 (d, 1H); 8.18 (s, 1H); 8.54 (bs, 2H); 8.83 (s, 1H).

【0473】

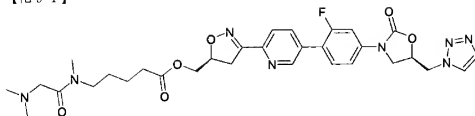
実施例 37 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0474】

実施例 38: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)メチル] N,N-ジメチルグリシン (メチル) アミノ] ペンタノエート

【0475】

【化 91】



【0476】

[(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル)メチル] N,N-ジメチルグリシン (140 mg、1.36 mmol)、1,3-ジイソプロピルカルボジイミド (121 mg、0.96 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (5 mg、0.04 mmol) を DMF 2 ml に室温で懸濁した。その混合物を一日攪拌後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、そしてエバポレートした。残渣をクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン中の 1% から 10% メタノール) によって精製して、遊離塩基として表題化合物を得た。その試料を塩化メチレン (0.5 ml) に溶解し、HCl (ジオキサン中の 4 M 溶液、0.05 ml) で処理し、ジエチルエーテル (10 ml) で希釈した。懸濁液を超音波で処理し、粉碎し、固体から溶液をデカントした。そして、その固体をジエチルエーテルに再懸濁し、ついで超音波で処理し、ろ過した。得られた固体を減圧下で乾燥し、淡黄色固体として表題化合物の塩酸塩を得た (95 mg)。融点 133 °C。

【0477】

MS (エレクトロスプレー):  $C_{31}H_{34}FN_6O_5$  について 673 (MH<sup>+</sup>)

10

20

30

40

50

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) d: 1.42 – 1.53 (bm, 4H); 2.36 (m, 2H); 2.78 (s, 6H); 2.85 (s, 3H); 3.27 – 3.36 (m, 3H); 3.60 (dd, 1H); 3.96 (dd, 1H); 4.13 – 4.32 (m, 5H); 4.86 (d, 2H); 5.00 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.59 (dd, 1H); 7.69 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 8.00 (d, 1H).

【0478】

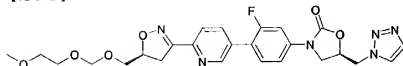
実施例 38 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0479】

実施例 39: (5R) – 3 – [3-フルオロ-4 – [6 – ( (5S) – 5 – [ (2-メトキシエトキシ) – メトキシ] – メチル] – 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル] – 10  
ピリジン-3-イル] – フェニル] – 5 – (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) – 1, 3-オキサゾリジン-2-オン

【0480】

【化92】



【0481】

乾燥DMF (5 mL) 中で、(5R) – 3 – (3-フルオロ-4 – [6 – [ (5S) – 5 – (ヒドロキシメチル) – 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル] – 10  
ピリジン-3-イル] – フェニル] – 5 – (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) – 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1、250 mg、0.57 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (238 μL、1.37 mmol) 及び2-メトキシエトキシメチルクロリド (MEMCl) (78 μL、0.68 mmol) を混合し、室温で一晩撹拌した。そして、さらにジイソプロピルエチルアミン (250 μL、1.44 mmol) 及びMEMCl (100 μL、0.88 mmol) を加えた後、6時間撹拌した。再度、MEMCl (90 μL、0.79 mmol) を加え、室温で一晩撹拌した。減圧下で溶媒を除去した。アセトン/ヘキサン 3:1 を用いたシリカゲルのクロマトグラフィー及びジクロロメタン/ヘキサンからの沈殿化によって、オフホワイト固体として生成物を得た (261 mg)。

【0482】

MS (ESP): C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>FN<sub>6</sub>O<sub>6</sub> について 527.57 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) d: 3.23 (s, 3H); 3.26–3.70 (m, 8H); 3.96 (dd, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.66 (s, 2H); 4.86 (d, 2H); 4.93 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.58 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97–8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H).

【0483】

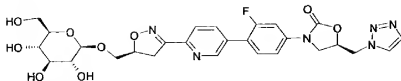
実施例 39 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0484】

実施例 40: [ (5S) – 3 – (5 – [2-フルオロ-4 – [ (5R) – 2-オキソ-5 – (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) – 1, 3-オキサゾリジン-3-10  
ニル] – フェニル] – 1, 3-オキサゾリジン-2-イル] – 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル] – メチル β-D-グルコピラノシド

【0485】

【化 9 3】



【0486】

窒素雰囲気下、DMF/水（10：1、5 mL）中で、〔（5S）-3-（5-プロモピリジン-2-イル）-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル〕メチル  $\beta$ -D-グルコピラノシド（中間体20、0.150 g、0.36 mmol）、（5R）-3-〔3-フルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル〕-5-（1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル）-1, 3-オキサゾリジン-2-オン（中間体7、0.153 g、0.39 mmol）、炭酸ナトリウム（0.152 g、1.43 mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.041 g、0.036 mmol）を混合し、浴温70℃で4時間加熱した。そして、減圧下、溶媒を除去した。ジクロロメタン/メタノール5：1を用いたシリカゲルのクロマトグラフィー、次いでエタノールからの結晶化によって、無色固体として生成物を得た（83 mg）。

【0487】

MS (ESP):  $C_{27}H_{29}FN_5O_9$  について601.06 (M<sup>+</sup>)  
<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (MeOD- $d_4$ ) d: 3.17-3.60 (m, 7H); 3.75-3.90 (m, 2H); 4.00-4.10 (m, 2H); 4.28-4.39 (m, 2H); 4.85-4.95 (m, 2H); 5.03 (m, 1H); 5.19 (m, 1H); 7.35 (d, 1H); 7.53-7.60 (m, 2H); 7.76 (s, 1H); 8.00 (m, 2H); 8.09 (s, 1H); 8.74 (s, 1H)。

【0488】

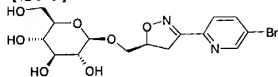
実施例40は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0489】

中間体20：〔（5S）-3-（5-プロモピリジン-2-イル）-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル〕メチル  $\beta$ -D-グルコピラノシド

【0490】

【化 9 4】



【0491】

モレキュラーシーブ（perleed、4 Å）上の乾燥ジクロロメタン（20 mL）中の〔（5S）-3-（5-プロモピリジン-2-イル）-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル〕メタノール（中間体11、0.369 g、1.43 mmol）及び2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-（2, 2, 2-トリクロロエタンイミドイル）- $\alpha$ -D-グルコピラノース（R. R. Schmidt 及び J. Michel, Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 19 (1980), 731-731）の溶液に、-20℃でトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートのジクロロメタン溶液（0.02 M、10 mL）を滴下した。反応混合物を2時間で室温に昇温後、追加の触媒の溶液（5 mL）を加え、そして室温で一晩反応させた。トリエチルアミン（3滴）を加えて反応を停止し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去した。ヘキサン/アセトン2：1を用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにより、中間体11との混合物として粗〔（5S）-3-（5-プロモピリジン-2-イル）-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-



イル]メチル 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシドを得た。この混合物の乾燥メタノール (5 mL) 溶液に、炭酸カリウム (20 mg) を加え、室温で4時間、激しく攪拌した。そして、反応混合物をアンバーライト (Amberlite) CG-50-II ( $H^+$ 型) で中和し、ろ過し、減圧下で溶媒を除去した。ジクロロメタン/メタノール 8:1 を用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにより、無色固体として生成物を得た (157 mg)。

【0492】

MS (ESP):  $C_{25}H_{24}BrN_4O_9$  について 419/ 421 ( $MH^+$ )

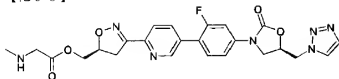
$^1H$ -NMR 300 MHz ( $DMSO-d_6 + D_2O$ ) d: 2.90-3.16 (m, 4H); 3.25 (dd, 1H); 3.37-3.48 (m, 2H); 3.59-3.65 (m, 2H); 3.89 (dd, 1H); 4.18 (d, 1H,  $J_{H1, H2} = 7.7$  Hz, H-1); 4.92 (m, 1H); 7.82 (d, 1H); 8.08 (dd, 1H); 8.71 (brs, 1H).

【0493】

実施例 41: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル]-1, 3-オキサゾリジン-3-イル}フェニル)ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル N-メチルグリシネート

【0494】

【化95】



20

【0495】

乾燥DMF (4 mL) 中で、(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 200 mg, 0.46 mmol)、ジソプロピルエチルアミン (122 mg, 0.94 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N, N, N', N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU) (188 mg, 0.49 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT) (64 mg, 0.47 mmol)、及び N-(tert-ブトキシカルボニル) グリシン (98 mg, 0.52 mmol) を混合し、室温で一晩攪拌した。さらに HATU (94 mg, 0.25 mmol) を加えた後、24時間攪拌した。酢酸エチル (10 mL) を加え、水で洗浄し (5 mL で二回)、硫酸マグネシウムで乾燥した。そして、溶媒を減圧下でエバポレートした。ジクロロメタン中の3%メタノールを用いたシリカゲルのクロマトグラフィーにより、BOCで保護された中間体を無色固体として得た。この固体を乾燥 1, 4-ジオキサン (2 mL) に溶解し、ジオキサン中の HCl を加え (4 M, 4 mL)、そして混合物を室温で10分間攪拌した。得られた沈殿物をろ過で集め、乾燥ジエチルエーテルで洗浄し、減圧下 60℃ で乾燥し、無色固体として生成物の HCl 塩を得た (173 mg)。

40

【0496】

MS (ESP):  $C_{24}H_{24}FN_4O_9$  について 510.54 ( $MH^+$ )

$^1H$ -NMR 300 MHz ( $DMSO-d_6$ ) d: 2.60 (s, 3H); 3.35 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.95 (m, 3H); 4.29 (dd, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.05 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.21 (brs, 2H).

【0497】

実施例 41 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

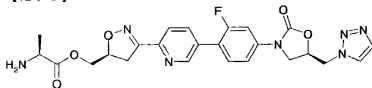
50

【0498】

実施例42: [ (5S) -3-(5-{2-フルオロ-4-[ (5R) -2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル-L-アラニネート

【0499】

【化96】



10

【0500】

アミノ酸構成成分としてN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アラニン(98 mg、0.52 mmol)を使用したことを除いて、実施例41で述べた方法に従って製造した。生成物のHCl塩を無色固体として得た(175 mg)。

【0501】

MS (ESP):  $C_{24}H_{24}FN_5O_3$  について 510.58 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 1.35 (d, 3H); 2.70 (d, 2H); 3.35 (dd, 1H); 3.65 (d, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.29 (dd, 1H); 4.40 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.05 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.75 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.45 (brs, 2H); 8.85 (s, 1H).

【0502】

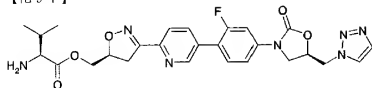
実施例42は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0503】

実施例43: [ (5S) -3-(5-{2-フルオロ-4-[ (5R) -2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル-L-バリネート

【0504】

【化97】



40

【0505】

HATU/HOBtの代わりに1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(EDC)(175 mg、0.91 mmol)が使用され、そしてジイソプロピルエチルアミンの代わりに4-ジメチルアミノピリジン(DMAP)(14 mg、0.11 mmol)が使用されたことを除いて、実施例41で述べた方法に従って、(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[ (5S) -5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(実施例1、200 mg、0.46 mmol)をN-(tert-ブトキシカルボニル)-L-バリン(113 mg、0.52 mmol)と反応させた。無色固体として生成物のHCl塩を得た(200 mg)。

50

【0506】

MS (ESP):  $C_{26}H_{28}FN_5O_3$  について 538.56 ( $MH^+$ )

$^1H$ -NMR 300 MHz ( $DMSO-d_6$ ) d: 0.91 (2xd, 6H); 2.12 (m, 1H); 3.35 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.29 (dd, 2H); 4.40 (m, 1H); 4.86 (d, 2H); 5.05 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.61 (brs, 1H); 8.81 (s, 1H).

【0507】

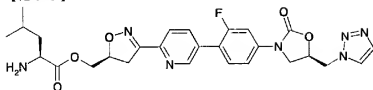
実施例 4 3 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0508】

実施例 4 4 : [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル-L-ロイシネート

【0509】

【化98】



【0510】

アミノ酸構成成分として N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-ロイシン (208 mg, 0.9 mmol) を使用したことを除いて、実施例 4 3 で述べた方法に従って製造した。生成物の HCl 塩を無色固体として得た (161 mg)。

【0511】

MS (ESP):  $C_{27}H_{30}FN_5O_3$  について 552.60 ( $MH^+$ )

$^1H$ -NMR 300 MHz ( $DMSO-d_6$ ) d: 0.71 (2xd, 6H); 1.5 (dd, 2H); 1.65 (m, 1H); 3.35 (dd, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.31 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.51 (brs, 2H); 8.81 (s, 1H).

【0512】

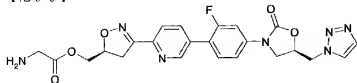
実施例 4 4 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0513】

実施例 4 5 : [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル-グリシネート

【0514】

【化99】



【0515】

アミノ酸構成成分として N-(tert-ブトキシカルボニル)-グリシン (158 mg, 0.9 mmol) を使用したことを除いて、実施例 4 3 で述べた方法に従って製造した。生成物の HCl 塩を無色固体として得た (161 mg)。

g、0.9 mmol)を使用したことを除いて、実施例43で述べた方法に従って製造した。生成物のHCl塩を無色固体として得た(140 mg)。

【0516】

MS (ESP):  $C_{23}H_{22}FN_5O_3$  について496.52 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) d: 3.35 (dd, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.95 (m, 3H); 4.31 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.31 (brs, 2H); 8.81 (s, 1H)。

【0517】

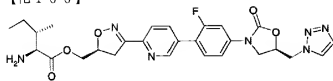
実施例45は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0518】

実施例46: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチル L-イソイソシネート

【0519】

【化100】



20

【0520】

実施例43で述べた方法に従って、乾燥DMF(10 mL)中、(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン(実施例1、2000 mg、4.6 mmol)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-イソイソシン(2.1 g、9.13 mmol)、EDC(1.84 g、9.13 mmol)及びDMA P(150 mg、1.23 mmol)を反応させた。生成物のHCl塩をオフホワイト固体として得た(2.0 g)。

【0521】

MS (ESP):  $C_{27}H_{26}FN_7O_3$  について552.17 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-*d*<sub>6</sub>) d: 0.71 (t, 3H); 0.87 (d, 3H); 1.20 (m, 1H); 1.40 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 3.35 (dd, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.31 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (t, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.55 (br, 2H); 8.81 (s, 1H)。

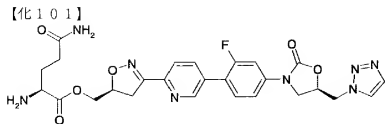
【0522】

実施例46は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0523】

実施例47: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサゾール-5-イル]メチル L-グルタミンレート

【0524】



【0525】

アミノ酸構成成分として N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-グルタミン (22 mg、0.9 mmol) を使用したことを除いて、実施例 43 で述べた方法に従って製造した。生成物の HCl 塩は無色固体として得た (200 mg)。

【0526】

MS (ESP):  $C_{26}H_{32}FN_6O_6$  について 496.52 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.00 (m, 2H); 2.26 (m, 2H); 3.40 (dd, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.31 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 6.98 (brs, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.71 (brs, 2H); 8.81 (s, 1H)。

【0527】

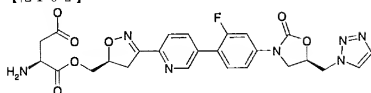
実施例 47 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0528】

実施例 48: 1-[ (5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキシ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソキサザゾール-5-イル]メチル L-アスパルテート

【0529】

【化 102】



【0530】

アミノ酸構成成分として N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アスパラギン酸-4-tert-ブチルエステル ジシクロヘキシルアンモニウム塩 (423 mg、0.9 mmol) を使用したことを除いて、実施例 43 で述べた方法に従って製造した。5%~95% アセトニトリル水溶液を使用した逆相 HPLC によって、生成物の粗 HCl 塩をさらに精製して、無色固体として生成物を得た (98 mg)。

【0531】

MS (ESP):  $C_{35}H_{48}FN_6O_6$  について 552.57 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.82 (dd, 1H); 3.35 (dd, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.95 (m, 1H); 4.31 (m, 4H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.41 (brs, 2H); 8.81 (s, 1H); 13.00 (brs, 1H)。

【0532】

実施例 48 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0533】

30

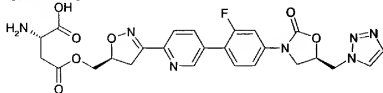
40

50

実施例 4 9 : 4-[(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル L-アスパルテート

【0534】

【化103】



10

【0535】

アミノ酸構成成分として N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-アスパラギン酸-1-tert-ブチルエステル (266 mg, 0.9 mmol) を使用したことを除いて、実施例 4 3 で述べた方法に従って製造した。5%~9.5%アセトニトリル水溶液を使用した逆相 HPLC によって、生成物の粗 HCl 塩をさらに精製して、無色固体として生成物を得た (98 mg)。

【0536】

MS (ESP):  $C_{25}H_{24}FN_7O_7$  について 554.56 ( $MH^+$ )

20

$^1H$ -NMR 300 MHz ( $DMSO-d_6$ ) d: 2.85 (m, 2H); 3.35 (m, 1H); 3.60 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.15-4.35 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.42 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.76 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.82 (s, 1H)。

【0537】

実施例 4 9 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

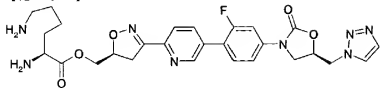
【0538】

実施例 5 0 : [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル L-リシネート

30

【0539】

【化104】



40

【0540】

実施例 4 3 で述べた方法に従って、乾燥 DMF (6 mL) 中、(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル)-1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1, 375 mg, 0.86 mmol)、EDC (345 mg, 1.28 mmol)、DMAP (25 mg, 0.20 mmol) 及び  $N^5$ 、 $N^6$ -ビス (tert-ブトキシカルボニル)-L-リシン (444 mg, 0.52 mmol) を混合し、反応させた。生成物のビス HCl 塩を無色固体として得た (400 mg)。

【0541】

50

MS (ESP):  $C_{27}H_{31}FN_4O_3$  について 567.48 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 1.45 (m, 4H); 1.76 (m, 2H); 2.70 (m, 2H); 3.35 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 4.0 (m, 2H); 4.29 (dd, 1H); 4.40 (d, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.05 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.90-8.10 (m, 4H); 8.18 (s, 1H); 8.55 (m, 2H); 8.81 (s, 1H).

【0542】

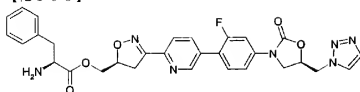
実施例 50 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0543】

実施例 51: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル L-フェニルアラニネート

【0544】

【化105】



20

【0545】

アミノ酸構成成分として N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-フェニルアラニン (244 mg, 0.9 mmol) を使用したことを除いて、実施例 43 で述べた方法に従って製造した。生成物の HCl 塩を無色固体として得た (255 mg)。

【0546】

MS (ESP):  $C_{30}H_{28}FN_4O_3$  について 586.12 (MH<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 3.35 (dd, 1H); 3.45 (dd, 2H); 3.60 (dd, 1H); 4.0 (dd, 1H); 4.31 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.21 (m, 5H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.51 (brs, 2H); 8.81 (s, 1H).

30

【0547】

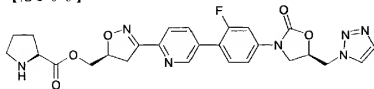
実施例 51 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

【0548】

実施例 52: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イルメチル)-1,3-オキサゾリジン-3-イル]フェニル}ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル L-プロリネート

【0549】

【化106】



40

【0550】

アミノ酸構成成分として N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン (198 mg, 0.9 mmol) を使用したことを除いて、実施例 43 で述べた方法に従って製

50

造した。生成物のHCl塩を無色固体として得た(290mg)。

【0551】

MS (ESP):  $C_{26}H_{26}FN_5O_6$  について636.19 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (DMSO-d<sub>6</sub>)(HCl塩) d: 1.95 (m, 3H); 2.16 (m, 1H); 3.18 (m, 2H); 3.35 (dd, 1H); 3.60 (dd, 1H); 4.0 (dd, 1H); 4.31 (m, 2H); 4.4 (m, 2H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.7 (s, 1H); 7.97-8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.05 (brs, 1H); 10.12 (brs, 1H)。

【0552】

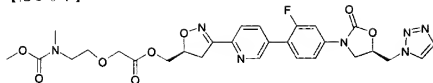
実施例52は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

【0553】

実施例53: [ (5S) - 3 - (5 - {2-フルオロ-4 - [ (5R) - 2-オキソ-5 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-3-イル} フェニル) - 5 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル} メチル) {2 - [ (メトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エトキシ} アセテート

【0554】

【化107】



20

【0555】

乾燥DMF (4mL) 中、(5R) - 3 - (3-フルオロ-4 - {6 - [ (5S) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 4, 5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル] ピリジン-3-イル} フェニル) - 5 - (1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イルメチル) - 1, 3-オキサゾリジン-2-オン (実施例1、250mg、0.57mmol)、EDC (200mg、1.0mmol)、DMAP (20mg、0.16mmol) 及び中間体21 (100mg、0.52mmol) を混合し、室温で一晩攪拌した。酢酸エチル (10mL) を加え、得られた混合物を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。ジクロロメタン中の3%メタノールを使用したシリカゲルのクロマトグラフィーにより、無色固体として生成物を得た(110mg)。

30

【0556】

MS (ESP):  $C_{26}H_{26}FN_5O_6$  について612.14 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz (CDCl<sub>3</sub>) d: 2.95 (s, 3H); 3.35 (dd, 1H); 3.45 (m, 2H); 3.60-3.67 (m, 3H); 3.70 (s, 3H); 4.0 (dd, 1H); 4.12 (s, 2H); 4.25 (dd, 1H); 4.36 (m, 2H); 4.82 (d, 2H); 5.0-5.2 (m, 2H); 7.21 (dd, 1H); 7.41 (m, 2H); 7.75 (s, 1H); 7.79 (s, 1H); 7.87 (dd, 1H); 8.05 (dd, 1H); 8.78 (s, 1H)。

40

【0557】

実施例53は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例1の適切なプロドラッグである。

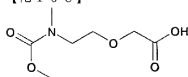
【0558】

中間体21: {2 - [ (メトキシカルボニル) (メチル) アミノ] エトキシ} 酢酸

【0559】



【化108】



【0560】

乾燥DMF (2 mL) 中、[2-(メチルアミノ)エトキシ]酢酸 (Bull. Soc. Chim.; 1956, 1210) (130 mg、0.98 mmol) をトリエチルアミン (0.56 mL、4 mmol) と混合した。クロロギ酸メチル (185 mg、1.95 mmol) を加え、その混合物を室温で20分間搅拌後、反応を水で停止した。HCl 水溶液 (2 M) を加えて pH を～2 に調整した。生成物を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、オイルとして粗生成物を得た (100 mg)。そして、これ以上精製することなく使用した。

【0561】

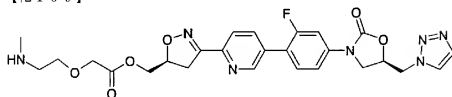
MS (ESP):  $C_7H_{11}NO_3$  について 190.2 (M-H)

【0562】

実施例 5.4: [(5S)-3-(5-{2-フルオロ-4-[(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル]-1,3-オキサゾリジン-3-イル}フェニル)ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル]メチル [2-(メチルアミノ)エトキシ]アセテート

【0563】

【化109】



【0564】

乾燥DMF (4 mL) 中、(5R)-3-(3-フルオロ-4-{6-[(5S)-5-(ヒドロキシメチル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-3-イル]ピリジン-3-イル}フェニル)-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル)-1,3-オキサゾリジン-2-オン (実施例 1、200 mg、0.46 mmol)、EDC (175 mg、0.91 mmol)、DMAP (14 mg、0.11 mmol) 及び中間体 2.2 (229 mg、0.98 mmol) を混合し、室温で一晩搅拌した。酢酸エチル (10 mL) を加え、水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。クロマトグラフィー及び BOC 基の開裂を実施例 2.1 に記載したようにして行って、無色固体として生成物の HCl 塩を得た (200 mg)。

【0565】

MS (ESP):  $C_{26}H_{28}FN_6O_6$  について 554.05 (M<sup>+</sup>)

<sup>1</sup>H-NMR 300 MHz ( $CDCl_3$ ) δ: 2.50 (s, 3H); 2.55 (t, 2H); 3.07 (m, 2H); 3.35 (dd, 1H); 3.55 (m, 2H); 3.95 (dd, 1H); 4.23 (s, 2H); 4.30 (m, 2H); 4.82 (d, 2H); 5.05 (m, 1H); 5.20 (m, 1H); 7.45 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.70 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.95-8.10 (m, 2H); 8.20 (s, 1H); 8.85 (brs, 2H)。

【0566】

実施例 5.4 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

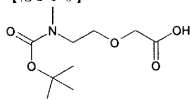
【0567】

中間体 2.2: {2-[(tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ]エトキシ}

酢酸

【0 5 6 8】

【化 1 1 0】



【0569】

中間体 21 に対して述べたのと同様にして、乾燥 DMF (5 mL) 中、[2-(メチルアミノ)エトキシ]酢酸 (Bull. Soc. Chim.; 1956, 1210) (130 mg、0.98 mmol) をトリエチルアミン (0.56 mL、4 mmol) 及び二炭酸ジ-tert-ブチル (647 mg、3.0 mmol) と混合し、反応させ、オイルとして粗生成物を得た (229 mg)。そして、これ以上精製することなく使用した。

【0 5 7 0】

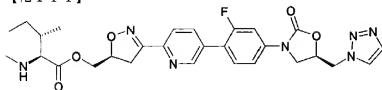
MS (ESP):  $C_{10}H_{19}NO_5$  について 232.22 (M-H)

【0 5 7 1】

実施例 55：「(5S)-3-(5-12-フルオロ-4-「(5R)-2-オキソ-5-(1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)メチル」-1,3-オキサゾリジン-3-ニル)フェニル|ピリジン-2-イル)-4,5-ジヒドロイソオキサゾール-5-イル|メチル N-メチル-L-イソリシネート

【0 5 7 2】

【化 1 1 1】



【0 5 7 3】

実施例 43 で述べた方法に従って、乾燥 DMF (2 mL) 中、(5R)-3-(3-フル  
ロオロ-4-フル- [5S]-5- (ヒドロキシメチル)-4, 5-ジヒドロイソオキ  
サゾール-1-イル) ビリジ-3-イル) フェニル)-5- (1H-1, 2, 3-トリ  
アゾール-1-イル) メチル)-1, 3-オキサソリジ-2-オン (実施例 1、2.50 m  
g、0. 57 mmol)、EDC (230 mg、1. 14 mmol)、DMAP (20 m  
g、0. 16 mmol) 及び N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチル-L-  
イソロイシン (280 mg、1. 14 mmol) を混合し、反応させた。生成物の HCl  
塩を無色固体として得た (150 mg)。

【0 5 7 4】

MS (ESP):  $C_{18}H_{13}FN_7O_5$  について 566.45 ( $MH^+$ )

<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 0.71 (t, 3H); 0.87 (d, 3H); 1.20 (m, 1H); 1.40 (m, 1H); 1.85 (m, 1H); 2.57 (s, 3H); 3.35 (dd, 1H); 3.65 (m, 1H); 3.95 (m, 2H); 4.31 (m, 3H); 4.86 (d, 2H); 5.08 (m, 1H); 5.18 (m, 1H); 7.41 (dd, 1H); 7.60 (dd, 1H); 7.68 (dd, 1H); 7.77 (s, 1H); 7.97–8.07 (m, 2H); 8.18 (s, 1H); 8.81 (s, 1H); 9.20 (brs, 1H); 9.50 (brs, 1H).

【0 5 7 5】

実施例 5 は本発明の化合物に対する適切なプロドラッグの非限定的な例であり、そして、実施例 1 の適切なプロドラッグである。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Info Int. Application No. PCT/GB2004/006730
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D413/14 A61K31/4427 A61P31/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data bases consulted during the international search (name of data base (s), where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEN ABS Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Character of document, with indication, where appropriate, of the retrieval passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/94342 A (DONG A PHARM CO LTD ; CHO JONG HWAN (KR); CHOI SUNG HAK (KR); LEE JAE) 13 December 2001 (2001-12-13) claims; example 144	1, 13-16, 18-21
X, P	WO 03/022824 A (SKAIN MICHAEL LINGARD ; ASTRAZENCA UK LTD (GB); HILLS STUART DENNETT) 20 March 2003 (2003-03-20) claims; examples 60, 61, 65	1-21
A	US 2002/115669 A1 (PILUSINCEV MARJNA ET AL) 22 August 2002 (2002-08-22) the whole document	1, 13-16, 18-21
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Symbolic categories of cited documents: "A" document defining the current state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document but published on or after the international filing date "C" documents which may throw doubt on priority claim(s) or which are cited to establish the individual claim(s) or another claim(s) on other special reason (as specified) "O" document relating to oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but after the priority claim(s) "E" prior document published after the international filing date or priority date and in accordance with the application but cited to substantiate the principle or theory underlying the invention "X" document of particular importance; the claimed invention was not known or derived or considered to involve an inventive step when the document(s) is/are known "Y" document of particular relevance; the claimed invention does not appear to involve an inventive step when the document(s) is/are known with one or more other such documents, each contributor being disclosed in a distinct field "S" one or more members of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 27 May 2004		Date of mailing of the international search report 08 07 2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. 6416 Valeriana E NL-2001 DV Rijswijk Tel. (+31 70) 546 2000, Telex 31 661 wpo nl, Fax: (+31 70) 546 3000		Authorized officer Bosno, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) January 2004

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/GB2684/000730

## Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
Although claim 13 is directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Appl. No.
PCT/GB2004/000730

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
WO 0194342	A	13-12-2001	KR 2002071575 A	13-09-2002
			AU 5889701 A	17-12-2001
			BR 0111200 A	10-06-2003
			CA 2411859 A1	13-12-2001
			CN 1433413 T	30-07-2003
			EP 1289984 A1	12-03-2003
			HU 0301562 A2	29-12-2003
			JP 2003535860 T	02-12-2003
			WO 0194342 A1	13-12-2001
			NZ 522990 A	29-08-2003
			US 2003166620 A1	04-09-2003
-----				
WO 03022824	A	29-03-2003	CA 2459766 A1	29-03-2003
			EP 1427711 A1	16-06-2004
			WO 03022824 A1	29-03-2003
-----				
US 2002115669	A1	22-08-2002	NONE	
-----				

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F 1

テーマコード (参考)

A 6 1 K	31/675	(2006.01)	A 6 1 K	31/675
A 6 1 K	31/4545	(2006.01)	A 6 1 K	31/4545
A 6 1 K	31/497	(2006.01)	A 6 1 K	31/497
A 6 1 K	31/506	(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/706	(2006.01)	A 6 1 K	31/706
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 3
A 6 1 P	31/04	(2006.01)	A 6 1 P	31/04
C 0 7 F	9/6558	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
			C 0 7 F	9/6558

(81)指定国

AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(72)発明者 グレイブストック, マイケル・バリー

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

(72)発明者 ヘイルズ, ニール・ジェームズ

イギリス国チェシャー エスケイ 1 0・4 ティージー, マックルズフィールド, オルダリー・パーク, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・オルダリー

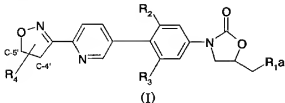
(72)発明者 カーカナグ, ダニエル・ロバート

アメリカ合衆国マサチューセッツ州 0 2 4 5 1, ウォルサム, ゲートハウス・ドライブ 3 5, アストラゼネカ・アール・アンド・ディー・ボストン

F ターム (参考) 4C057 3355

4C063 AA03 AA05 BB06 CC52 DD12 EE01  
 4C084 AA17 MA02 NA14 NA15 ZB35 ZC75  
 4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 BC69 GA07 GA08 GA09 GA12 GA13  
 MA01 MA02 MA04 NA14 NA15 ZB35 ZC75  
 4H050 AA01 AA02 AA03 AB20 AB29 WA17 WA23 WA24

【要約の続き】



(I)



(II)